



Se manifiesta que el
archivo publicado es
la mejor versión
disponible con la
que cuenta el
Instituto Mexicano
del Seguro Social.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
UNIDAD DE ADQUISICIONES
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y
CONTRATOS

CONVENIO MODIFICATORIO
Nº 1 (UNO)
AL CONTRATO
012000991T17623-002-00
REGISTRO SAI
U230490

PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO AL CONTRATO ABIERTO NÚMERO 012000991T17623-002-00, CON REGISTRO SAI U230490, PARA LA "ADQUISICIÓN CONSOLIDADA DE 67 CLAVES DE MEDICAMENTOS PARA EL EJERCICIO 2024", QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, EN LO SUCESIVO "EL INSTITUTO", REPRESENTADO POR LA C. ELVIA ASCENCIO MILLÁN, EN SU CARÁCTER DE APODERADA LEGAL Y TITULAR DE LA COORDINACIÓN TÉCNICA DE BIENES Y SERVICIOS, Y POR LA OTRA, AMGEN MÉXICO, S.A. DE C.V., EN LO SUCESIVO "EL PROVEEDOR", REPRESENTADA POR LA C. MARÍA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA, EN SU CARÁCTER DE REPRESENTANTE LEGAL, Y A QUIENES DE MANERA CONJUNTA SE LES REFERIRÁN COMO "LAS PARTES", AL TENOR DE LOS ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CLÁUSULAS SIGUIENTES:

ANTECEDENTES

- I.- Con fecha 10 de noviembre de 2023, "LAS PARTES" celebraron el contrato número 012000991T17623-002-00, con registro SAI U230490, derivado del procedimiento de Adjudicación Directa Internacional Bajo la Cobertura de los Tratados de Libre Comercio Electrónica número AA-12-512-012000991-T-176-2023, cuyo objeto consiste en la "Adquisición Consolidada de 67 claves de Medicamentos para el ejercicio 2024", con una vigencia a partir del 1º de enero al 31 de diciembre de 2024, conforme a lo establecido en los anexos que forman parte integral del mismo, el cual en lo sucesivo se denominará "EL CONTRATO".
- II.- En la Cláusula SÉPTIMA. MODIFICACIONES DEL CONTRATO de "EL CONTRATO", "LAS PARTES" acordaron que dicho instrumento jurídico podría ser modificado durante la vigencia del mismo, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público.
- III.- Mediante escrito de fecha 11 de marzo de 2024, "EL PROVEEDOR" solicitó que se modificara "EL CONTRATO", con el objeto de realizar la Inclusión de Prórroga del Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano, adjuntando la documentación soporte, documentos que se agregan al Anexo 1 (uno) del presente instrumento jurídico.
- IV.- A través de oficio número 09 53 84 61 1800/20240002088 de fecha 17 de abril de 2024, el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, en apego a lo dispuesto en el artículo 52, cuarto párrafo de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, solicitó al Titular de la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios la elaboración del presente Convenio Modificatorio, manifestando la justificación y soporte documental correspondiente al determinar la procedencia de la petición formulada por "EL PROVEEDOR", mismo que se agrega al Anexo 1 (uno) del presente instrumento jurídico.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
UNIDAD DE ADQUISICIONES
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y
CONTRATOS

CONVENIO MODIFICATORIO
Nº 1 (UNO)
AL CONTRATO
012000991T17623-002-00
REGISTRO SAI
U230490

- V. Por oficio número 09 53 84 61 1CFD/003636/2024 de fecha 22 de abril de 2024, recibido el día 24 de abril de 2024, la Titular de la División de Bienes Terapéuticos, solicitó al Titular de la División de Contratos la elaboración del presente convenio, remitiendo para tal efecto el soporte documental correspondiente, mismo que se agrega al **Anexo 1 (uno)** del presente instrumento jurídico.
- VI. En atención a la petición formulada por el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, y de la Titular de la División de Bienes Terapéuticos, se elabora el presente convenio modificatorio en apego a lo dispuesto en el artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público.

DECLARACIONES

I. "EL INSTITUTO" declara que:

- I.1 Es un Organismo Descentralizado de la Administración Pública Federal con personalidad jurídica y patrimonio propios, que tiene a su cargo la organización y administración del Seguro Social, como un servicio público de carácter nacional, en términos de los artículos 4º y 5º de la Ley del Seguro Social.
- I.2 Conforme a lo dispuesto por el artículo 268 A de la Ley de Seguro Social, acredita su personalidad mediante el testimonio de la Escritura Pública 43,730 de fecha 28 de octubre de 2021, otorgada ante la fe del Licenciado José Luis Franco Varela, Titular de la Notaría Pública Número 150 de la Ciudad de México, e inscrita en el Registro Público de Organismos Descentralizados bajo el folio número 97-7-10112021-174804, de fecha 10 de noviembre de 2021; manifiesta bajo protesta de decir verdad que las facultades que le fueron conferidas no le han sido revocadas, modificadas, ni restringidas en forma alguna en cumplimiento a los artículos 24 y 25 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales, la **C. Elvia Ascencio Millán, Titular de la Coordinación Técnica de Bienes y Servicios y Apoderada Legal, con R.F.C. [REDACTED]** es la servidora pública que cuenta con facultades legales para celebrar el presente Convenio Modificatorio, quien podrá ser sustituida en cualquier momento en su cargo o funciones, sin que por ello, sea necesario celebrar un convenio modificatorio.
- I.3 Comparece a la firma de este Convenio Modificatorio, como Área Consolidadora y Representante de los Administradores de **"EL CONTRATO"**, el Titular de la Coordinación de Control de Abasto.

II. "EL PROVEEDOR" declara que:

- II.1 Bajo protesta de decir verdad, la personalidad y facultades con que se ostentó en **"EL CONTRATO"** no han sido modificadas, limitadas o revocadas, por lo que actúa en este acto a través de la **C. María Guadalupe Villanueva Guerrero**, en su carácter de Representante Legal.

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

DIVISIÓN DE CONTRATOS
NIVEL CENTRAL

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos correspondientes que se señalan".

Página 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
UNIDAD DE ADQUISICIONES
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y
CONTRATOS

CONVENIO MODIFICATORIO
Nº 1 (UNO)
AL CONTRATO
012000991T17623-002-00
REGISTRO SAI
U230490

III. "LAS PARTES" declaran que:

III.1 Es su voluntad celebrar el presente Convenio Modificatorio, a efecto de realizar la Inclusión de Prórroga del Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano. Lo anterior, con fundamento en lo establecido en el artículo 52, párrafo cuarto, de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, así como lo señalado en la Cláusula SÉPTIMA de "EL CONTRATO".

III.2 Se reconocen mutuamente la personalidad con la que comparecen a la formalización del presente Convenio Modificatorio, misma que está debidamente acreditada, sin que exista modificación, revocación o limitación alguna que manifestar.

III.3 En el presente Convenio Modificatorio, no se realizan modificaciones que se refieran a precios, anticipos, pagos progresivos, especificaciones y, en general, cualquier cambio que implique otorgar condiciones más ventajosas a "EL PROVEEDOR" comparadas con las establecidas originalmente.

Expuesto lo anterior, "LAS PARTES" celebran el presente Convenio Modificatorio de conformidad con las siguientes:

CLÁUSULAS

PRIMERA.- "LAS PARTES" acuerdan realizar la Inclusión de Prórroga del Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano, como se observa a continuación:

Número de Registro SAI	Clave	Descripción	Marca o Denominación Distintiva	Denominación Genérica	Prórroga del Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano emitido por COFEPRIS número	Titular	País de Origen
U230490	010 000 6086 00 00	CARFILZOMIB. SOLUCIÓN INYECTABLE. CADA FRASCO ÁMPULA CON POLVO LIOFILIZADO CONTIENE: CARFILZOMIB 60 MG ENVASE CON FRASCO ÁMPULA CON POLVO LIOFILIZADO.	KYPROLIS	CARFILZOMIB	143300EL97004B	AMGEN INC.	ESTADOS UNIDOS Y/O IRLANDA
U230490	010 000 5924 00 00	ROMIPLOSTIM. SOLUCIÓN INYECTABLE. CADA FRASCO ÁMPULA CON POLVO CONTIENE: ROMIPLOSTIN 375 ULCROGRAMOS ENVASE CON UN FRASCO ÁMPULA CON POLVO (250 µG/0.5 ML RECONSTITUIDO)	NPLATE	ROMIPLOSTIM	0933004D4C0040	AMGEN INC.	ITALIA Y/O IRLANDA

DIVISIÓN DE CONTRATOS
NIVEL CENTRAL

Página 3

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos correspondientes que se señalan".



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
UNIDAD DE ADQUISICIONES
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y
CONTRATOS

CONVENIO MODIFICATORIO
N° 1 (UNO)
AL CONTRATO
012000991T17623-002-00
REGISTRO SAI
U230490

SEGUNDA.- "EL PROVEEDOR" se obliga a realizar el endoso modificatorio correspondiente a la póliza de fianza de garantía de cumplimiento, de conformidad con lo establecido en el último párrafo del artículo 91 del Reglamento de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, misma que deberá entregar dentro de los 10 (diez) días naturales siguientes a la firma del presente instrumento jurídico.

Asimismo, se obliga a seguir proporcionando y cumplir los requerimientos y garantías que se establecen en la Cláusula Octava de **"EL CONTRATO"**.

TERCERA.- "LAS PARTES" convienen expresamente que, salvo lo previsto en el presente Convenio, no se modifica, altera o nova en forma alguna lo estipulado en **"EL CONTRATO"**, por lo que subsisten en sus alcances y efectos legales las declaraciones, cláusulas y anexos del que forman parte integral del mismo.

CUARTA.- "LAS PARTES" manifiestan que en la celebración del presente Convenio Modificatorio, no media error, dolo, lesión, violencia, mala fe, ni vicio alguno del consentimiento que pudiera invalidarlo o nulificarlo parcial o totalmente.

Por lo expuesto, **"LAS PARTES"** manifiestan estar conformes con las modificaciones pactadas y enteradas de las consecuencias, valor y alcance legal de cada una de las estipulaciones que el presente instrumento jurídico contiene, lo ratifican y firman en la Ciudad de México, el 24 de abril de 2024, por duplicado, quedando un ejemplar en poder de **"EL PROVEEDOR"** y el restante en poder de **"EL INSTITUTO"**.

POR "EL INSTITUTO"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

POR "EL PROVEEDOR"
AMGEN MÉXICO, S.A. DE C.V.
R.F.C. AME060622FA5

C. ELVIA ASCENCIO MILLÁN

Titular de la Coordinación Técnica de Bienes y
Servicios y Apoderada Legal
R.F.C. [REDACTED]

C. MARÍA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA
Representante Legal

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S)
FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, POR
CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN
PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA,
DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS
ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY
FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA
INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

DIVISIÓN DE CONTRATOS
NIVEL CENTRAL

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos
correspondientes que se señalan".

Página 4



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
UNIDAD DE ADQUISICIONES
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y
CONTRATOS

CONVENIO MODIFICATORIO
N° 1 (UNO)
AL CONTRATO
012000991T17623-002-00
REGISTRO SAI
U230490

**ÁREA CONSOLIDADORA Y REPRESENTANTE
DE LOS ADMINISTRADORES DEL CONTRATO**

En términos de lo dispuesto en el Oficio No. 09 52 17 81 1B00/2022/0017 de
fecha 02 de enero de 2023, suscrito por el Titular de la Unidad de Administración
de "EL INSTITUTO"


C. JORGE DE ANDA GARCÍA
Titular de la Coordinación de Control de Abasto
R.F.C. [REDACTED]

RRSRHRLJIMHNLGR

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S)
FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, POR
CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN
PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA,
DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS
ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY
FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA
INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

LA PRESENTE FOJA ES PARTE INTEGRAL DEL CONVENIO MODIFICATORIO 1 (UNO) DEL CONTRATO ABIERTO NÚMERO 012000991T17623-002-00, CON REGISTRO SAI U230490 PARA LA "ADQUISICIÓN CONSOLIDADA DE 67 CLAVES DE MEDICAMENTOS PARA EL EJERCICIO 2024", QUE CELEBRAN EN 05 FOJAS ÚTILES, POR UNA PARTE "EL INSTITUTO" y "EL PROVEEDOR", CON FECHA 24 DE ABRIL DE 2024.

DIVISIÓN DE CONTRATOS
NIVEL CENTRAL

Página 5

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos correspondientes que se señalan".

SIN TEXTO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
UNIDAD DE ADQUISICIONES
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y
CONTRATOS

CONVENIO MODIFICATORIO
Nº 1 (UNO)
AL CONTRATO
012000991T17623-002-00
REGISTRO SAI
U230490

ANEXO 1

"REQUERIMIENTO Y SUSTENTO DEL CONVENIO"

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

1. *Introduction*
 2. *Methodology*
 3. *Results*
 4. *Discussion*
 5. *Conclusion*
 6. *References*
 7. *Appendix*
 8. *Index*
 9. *Glossary*
 10. *Notes*
 11. *Footnotes*
 12. *Endnotes*
 13. *Supplementary Material*
 14. *Tables*
 15. *Figures*
 16. *Tables of Contents*
 17. *Index*
 18. *Glossary*
 19. *Notes*
 20. *Footnotes*
 21. *Endnotes*
 22. *Supplementary Material*
 23. *Tables*
 24. *Figures*
 25. *Tables of Contents*
 26. *Index*
 27. *Glossary*
 28. *Notes*
 29. *Footnotes*
 30. *Endnotes*
 31. *Supplementary Material*
 32. *Tables*
 33. *Figures*
 34. *Tables of Contents*
 35. *Index*
 36. *Glossary*
 37. *Notes*
 38. *Footnotes*
 39. *Endnotes*
 40. *Supplementary Material*
 41. *Tables*
 42. *Figures*
 43. *Tables of Contents*
 44. *Index*
 45. *Glossary*
 46. *Notes*
 47. *Footnotes*
 48. *Endnotes*
 49. *Supplementary Material*
 50. *Tables*
 51. *Figures*
 52. *Tables of Contents*
 53. *Index*
 54. *Glossary*
 55. *Notes*
 56. *Footnotes*
 57. *Endnotes*
 58. *Supplementary Material*
 59. *Tables*
 60. *Figures*
 61. *Tables of Contents*
 62. *Index*
 63. *Glossary*
 64. *Notes*
 65. *Footnotes*
 66. *Endnotes*
 67. *Supplementary Material*
 68. *Tables*
 69. *Figures*
 70. *Tables of Contents*
 71. *Index*
 72. *Glossary*
 73. *Notes*
 74. *Footnotes*
 75. *Endnotes*
 76. *Supplementary Material*
 77. *Tables*
 78. *Figures*
 79. *Tables of Contents*
 80. *Index*
 81. *Glossary*
 82. *Notes*
 83. *Footnotes*
 84. *Endnotes*
 85. *Supplementary Material*
 86. *Tables*
 87. *Figures*
 88. *Tables of Contents*
 89. *Index*
 90. *Glossary*
 91. *Notes*
 92. *Footnotes*
 93. *Endnotes*
 94. *Supplementary Material*
 95. *Tables*
 96. *Figures*
 97. *Tables of Contents*
 98. *Index*
 99. *Glossary*
 100. *Notes*
 101. *Footnotes*
 102. *Endnotes*
 103. *Supplementary Material*
 104. *Tables*
 105. *Figures*
 106. *Tables of Contents*
 107. *Index*
 108. *Glossary*
 109. *Notes*
 110. *Footnotes*
 111. *Endnotes*
 112. *Supplementary Material*
 113. *Tables*
 114. *Figures*
 115. *Tables of Contents*
 116. *Index*
 117. *Glossary*
 118. *Notes*
 119. *Footnotes*
 120. *Endnotes*
 121. *Supplementary Material*
 122. *Tables*
 123. *Figures*
 124. *Tables of Contents*
 125. *Index*
 126. *Glossary*
 127. *Notes*
 128. *Footnotes*
 129. *Endnotes*
 130. *Supplementary Material*
 131. *Tables*
 132. *Figures*
 133. *Tables of Contents*
 134. *Index*
 135. *Glossary*
 136. *Notes*
 137. *Footnotes*
 138. *Endnotes*
 139. *Supplementary Material*
 140. *Tables*
 141. *Figures*
 142. *Tables of Contents*
 143. *Index*
 144. *Glossary*
 145. *Notes*
 146. *Footnotes*
 147. *Endnotes*
 148. *Supplementary Material*
 149. *Tables*
 150. *Figures*
 151. *Tables of Contents*
 152. *Index*
 153. *Glossary*
 154. *Notes*
 155. *Footnotes*
 156. *Endnotes*
 157. *Supplementary Material*
 158. *Tables*
 159. *Figures*
 160. *Tables of Contents*
 161. *Index*
 162. *Glossary*
 163. *Notes*
 164. *Footnotes*
 165. *Endnotes*
 166. *Supplementary Material*
 167. *Tables*
 168. *Figures*
 169. *Tables of Contents*
 170. *Index*
 171. *Glossary*
 172. *Notes*
 173. *Footnotes*
 174. *Endnotes*
 175. *Supplementary Material*
 176. *Tables*
 177. *Figures*
 178. *Tables of Contents*
 179. *Index*
 180. *Glossary*
 181. *Notes*
 182. *Footnotes*
 183. *Endnotes*
 184. *Supplementary Material*
 185. *Tables*
 186. *Figures*
 187. *Tables of Contents*
 188. *Index*
 189. *Glossary*
 190. *Notes*
 191. *Footnotes*
 192. *Endnotes*
 193. *Supplementary Material*
 194. *Tables*
 195. *Figures*
 196. *Tables of Contents*
 197. *Index*
 198. *Glossary*
 199. *Notes*
 200. *Footnotes*
 201. *Endnotes*
 202. *Supplementary Material*
 203. *Tables*
 204. *Figures*
 205. *Tables of Contents*
 206. *Index*
 207. *Glossary*
 208. *Notes*
 209. *Footnotes*
 210. *Endnotes*
 211. *Supplementary Material*
 212. *Tables*
 213. *Figures*
 214. *Tables of Contents*
 215. *Index*
 216. *Glossary*
 217. *Notes*
 218. *Footnotes*
 219. *Endnotes*
 220. *Supplementary Material*
 221. *Tables*
 222. *Figures*
 223. *Tables of Contents*
 224. *Index*
 225. *Glossary*
 226. *Notes*
 227. *Footnotes*
 228. *Endnotes*
 229. *Supplementary Material*
 230. *Tables*
 231. *Figures*
 232. *Tables of Contents*
 233. *Index*
 234. *Glossary*
 235. *Notes*
 236. *Footnotes*
 237. *Endnotes*
 238. *Supplementary Material*
 239. *Tables*
 240. *Figures*
 241. *Tables of Contents*
 242. *Index*
 243. *Glossary*
 244. *Notes*
 245. *Footnotes*
 246. *Endnotes*
 247. *Supplementary Material*
 248. *Tables*
 249. *Figures*



GOBIERNO DE
MÉXICO



Jose M. Ortiz
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
Unidad de Adquisiciones
Coordinación de Adquisición de Bienes y
Contratación de Servicios
Coordinación Técnica de Bienes y Servicios
División de Bienes Terapéuticos

Of N° 09 53 84 61 ICFD/003636/2024

Ciudad de México, a 22 de abril de 2024

Lic. Humberto Rincón Juárez
Titular de la División de Contratos
Presente

Hago de su conocimiento que el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, con fundamento en el artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público (LAASSP), solicitó mediante oficio 095384611800/20240002088, la elaboración y formalización de un convenio modificatorio para que se incluyan los números de prorrogas de los oficios de reconocimiento de productos huérfanos emitidos por COFEPRIS para las claves 010.000.5624.00.00 y 010.000.6086.00.00, adjudicada en el contrato número 01200099117623-002-00, con registro en SAI U230490, signado con la empresa AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.

En este sentido, con fundamento en los numerales 4.17 y 5.4.13, de las Políticas, Bases y Lineamientos en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del IMSS, le envío los documentos atinentes.

No omito mencionar que la División de Bienes Terapéuticos, realizó una revisión de la documentación adjunta, estimando que cumple con los requisitos del numeral 4.3.2.1 del Manual Administrativo de Aplicación General en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público; lo que comunico a usted, sin perjuicio de la revisión que haga el área a su cargo sobre la procedencia o no de la formalización del convenio solicitado, con sujeción a la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público (LAASSP), su Reglamento y demás disposiciones aplicables, tal como lo prevé el numeral 4.3.2.1.4 del citado Manual.

De resultar necesario cualquier otro documento podrá solicitarlo a la Coordinación de Control de Abasto, quien fungió como área requirente y remitió la documentación necesaria para dicho procedimiento.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente
Titular de la División

[Signature]
Mtra. Azucel Sánchez Vega

Elaboró

[Signature]
Roberto Carlos Montolongo Pazarán
Líder de Proyectos A 80

Ccp.

Lic. José Gonzalo Bacillo Merino- Titular de la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios. (*)

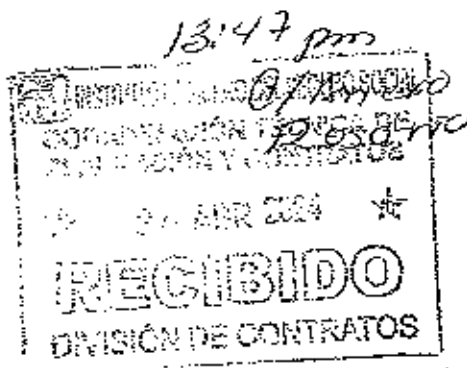
C.P. Jorge de Anda García. - Titular de la Coordinación de Control de Abasto. (*)

Lic. Rafael Ricardo Sánchez Ramos. - Titular de la Coordinación Técnica de Planeación y Contratos. (*)

C.P. Elvia Ascencio Millán. - Titular de la Coordinación Técnica de Bienes y Servicios. (*)

Mtra. Karina del Rocío Sarmiento Castellanos. - Coordinación Técnica de Planeación. (*)

(*) copia enviada mediante Sistema Institucional de Control de Gestión de Correspondencia.



Recibido
30-04-2024



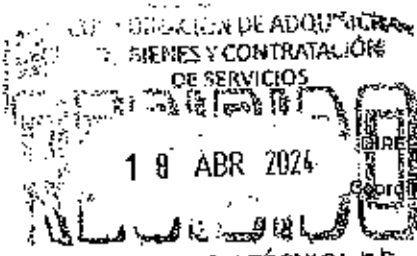
SIN TEXTO

020

11-01-2023



GOBIERNO DE
MÉXICO



18 ABR 2024

DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
Unidad de Administración
Coordinación de Control de Abasto

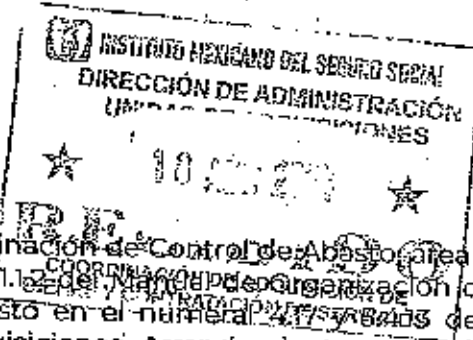
Of. N° 09 53 84 61 1800/2024000. **2088**

COORDINACIÓN TÉCNICA DE
BIENES Y SERVICIOS

Ciudad de México, a 17 de abril de 2024.

Lic. José Gonzalo Badillo Marino

Titular de la Coordinación de Adquisición de
Bienes y Contratación de Servicios
Presente



Recibido
18/04/24
09:40 AM

El que suscribe, en mi carácter de Titular de la Coordinación de Control de Abasto, área que cuenta con las facultades previstas en el numeral 71.1.2 del Manual de Organización de la Dirección de Administración y conforme a lo previsto en el numeral 2.17.5.4.6 de las Políticas, Bases y Lineamientos en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios; me dirijo a Usted, haciendo referencia al contrato número 01200099117623-002-00, registro SAI **U230490**, suscrito con el proveedor **AMGEN MEXICO, S.A. de C.V.**

Al respecto, hago de su conocimiento que el proveedor antes indicado mediante escrito de fecha 11 de marzo del presente año y recibido el mismo mes y año, solicita se realice la inclusión de datos del oficio de autorización sanitaria, para las claves **010.000.6086.00.00 CARFILZOMIB. SOLUCION INYECTABLE. CADA FRASCO AMPULA CON POLVO LIOFILIZADO CONTIENE: CARFILZOMIB 60 MG ENVASE CON FRASCO AMPULA CON POLVO LIOFILIZADO y 010.000.5624.00.00 ROMIPLOSTIM. SOLUCION INYECTABLE CADA FRASCO AMPULA CON POLVO CONTIENE: ROMIPLOSTIN 375 MICROGRAMOS. ENVASE CON UN FRASCO AMPULA CON POLVO (250 µg/0.5 ML RECONSTITUIDO)**, ya que indicó error en su propuesta técnica y en consecuencia en el registro del Sistema de Abasto Institucional.

Las prórrogas del oficio de reconocimiento de producto huérfano, que son motivo de inclusión cuya titularidad pertenece a la empresa **AMGEN INC**, cuentan con los siguientes datos, conforme a la citada autorización sanitaria:

Número de Registro	Clave	Descripción del Producto	Marca o denominación de origen	Denominación genérica	Parámetros de calidad de reconocimiento del producto	Titular	País de Origen
U230490	010 000 6086 00 00	CARFILZOMIB. SOLUCION INYECTABLE. CADA FRASCO AMPULA CON POLVO LIOFILIZADO CONTIENE: CARFILZOMIB 60 MG ENVASE CON FRASCO AMPULA CON POLVO LIOFILIZADO	KYPROLIS	CARFILZOMIB	1433002LB70048	AMGEN INC	ESTADOS UNIDOS Y/O IRLANDA
U230490	010 000 5624 00 00	ROMIPLOSTIM. SOLUCION INYECTABLE CADA FRASCO AMPULA CON POLVO CONTIENE: ROMIPLOSTIN 375 MICROGRAMOS. ENVASE CON UN FRASCO AMPULA CON POLVO (250 µg/0.5 ML RECONSTITUIDO)	NPLATE	ROMIPLOSTIM	093300404C0040	AMGEN INC	ITALIA Y/O IRLANDA

En este sentido considerando lo establecido en el artículo 52, cuarto párrafo de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, cuyo ordenamiento permite la modificación de los contratos vigentes y su último párrafo, interpretado a contrario sensu, señala también que es permisible la modificación cuando esto constituya un beneficio para el interés común y a la vez ello no otorgue ventaja alguna al proveedor con respecto a las condiciones u obligaciones establecidas en el procedimiento de contratación; y la



2024
Felipe Carrillo
PUERTO

ANEXOS
COPIA DE CONTRATOS



conclusión de la Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas en su oficio número UNCP/700/TU/AD/270/2020 de fecha 22 de mayo de 2020, en el que se advierte lo siguiente: "la inclusión de marca y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS diversos a los adjudicados, sería responsabilidad del ente público que las recibe, reiterando que, en opinión de esta área normativa, no existe impedimento normativo para que ese Instituto modifique los contratos vigentes celebrados, si con ello se obtiene mejores condiciones para el Estado, siempre que se acrediten en el expediente respectivo las razones que motivan la o las modificaciones, los beneficios que representan éstas para el ente público y que con las mismas no se otorgan ventajas o condiciones más favorables para el proveedor respecto de las que se establecieron originalmente en el procedimiento de contratación del que derivó el contrato, conforme al último párrafo del artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público".

Con el propósito de formalizar convenio modificatorio que incluya en el Anexo 1 del instrumento jurídico **U230490**, las autorizaciones sanitarias y titularidad señalados en el recuadro de la presente solicitud, con país de origen **ESTADOS UNIDOS, IRLANDA e ITALIA**, marcas o denominaciones distintivas **KYPROLIS y NPLATE** y denominaciones genéricas **CARFILZOMIB y ROMIPLOSTIM** se informan los motivos que dan origen a la presente solicitud:

- Las claves antes citadas, son indicadas en el Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, y que hayan recibido cuando menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador. Carfilzomib en combinación con lenalidomida más dexametasona para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia y Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años con púrpura trombocitopénica idiopática crónica refractarios a tratamientos convencionales y terapias de rescate, y en pacientes no esplenectomizados que tengan contraindicación para cirugía.
- El proveedor en comento corresponde a la fuente de abasto única para las claves en comento.
- Con el fin de garantizar la suficiencia de inventarios en los almacenes y farmacias para proporcionar atención a la población derechohabiente, incidir en la adecuada prestación de servicios médicos y en el cumplimiento de la obligación institucional de surtido en las Unidades Médicas del Instituto, se han generado solicitudes de órdenes de reposición al proveedor adjudicado.
- La inclusión permitirá obtener mejores condiciones para el Estado, considerando que con la misma se subsana error en el proceso de contratación consolidado sectorial, garantizando que los datos que aparezcan en el Sistema de Abasto Institucional, sean consistentes con los oficios de autorización sanitaria emitida por COFEPRIS, Los cuales cumplen técnicamente, sin incrementos en precios, cumplimiento económico y con mayor oportunidad de atención, manteniéndose el mismo objeto y condiciones con las que se adjudicó en el proceso de contratación.
- Las autorizaciones sanitarias que se solicitan incluir cumplen con los requisitos técnicos, económicos y de normas del proceso de contratación que dio origen, conforme a los Resultados emitidos por la División de Evaluación de Tecnologías en Salud y por la División de Planeación de Bienes Terapéuticos.





Por lo que con las facultades previstas en el numeral 7.1.1.2 del Manual de Organización de la Dirección de Administración y representación de los administradores de contrato, se solicita la elaboración del convenio modificatorio en el que se incluyan los números de prórroga de los oficios de reconocimiento de productos huérfanos emitidos por COFEPRIS, países de origen, titulares, marcas o denominaciones distintivas y denominaciones genéricas indicadas en el presente oficio, sujetándose a los mismos términos y condiciones de contratación.

Se anexa al presente soporte documental que se lista a continuación:

- Solicitud de Inclusión.
- Documentación con la que se acreditó el cumplimiento de los requisitos técnicos que se establecen en el Anexo Técnico y/o los términos y condiciones.
- Resultado Técnico de la Evaluación de Inclusión.
- Dictamen de Normas.
- Oficio número UNCP/700/TU/AD/270/2020.

Agradeciendo su valioso apoyo para que la **presente solicitud sea atendida en el menor plazo posible e impactar en el Sistema de Abasto Institucional**

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente

Mtro. Jorge de Anda García
Titular de la Coordinación de Control de Abasto

Anexos: Los citados en el presente oficio

Supervisó: Mtro. Karina del Rocio Serna Serna Castellanos. - Titular de la Coordinación Técnica de Planeación.
Revisó: Lic. Ana Laura Montes de Oca Chorro. - Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos.
Elaboró: Carlos Omar Díaz Salazar

Con copia para

C. Eduardo Thomas Díaz. - Titular de la Unidad de Administración. Presente [1]
Lic. Rafael Ricardo Sánchez Ramos. - Titular de la Coordinación Técnica de Planeación y Contratos. Presente [1]
Mtra. Karina del Rocio Serna Castellanos. - Titular de la Coordinación Técnica de Planeación [1]
Lic. Ana Laura Montes de Oca Chorro. - Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos Presente [1]
Mtra. Amel Sánchez Vique. - Titular de la División de Bienes Terapéuticos. Presente [1]
Lic. Humberto Alcega Juárez. - Titular de la División de Contratos. Presente [1]

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS



SIN TEXTO

10/10/10
10/10/10 10/10/10



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 MTRA. KARINA DEL ROCÍO SARMIENTO CASTELLANOS
 TITULAR DE LA COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN
 P R E S E N T E

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL 2024
 DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
 UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN
 11:00
 11 MAR 2024
 @enxos
 COORDINACIÓN DE
 CONTROL DE ABASTO
 ASUNTO: SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE
 REGISTROS SANITARIOS

Por medio de la presente María Guadalupe Villanueva Guerra representante legal de la empresa AMGEN MÉXICO S.A. DE C.V. me dirijo a usted, con relación a las claves que a continuación se relacionan, asignadas en el contrato número 012000991T17623-002-00 con Registro SAI U230490 a mi representada, derivado de la adquisición de la "Adjudicación Directa Internacional Bajo la Cobertura de Tratados de Libre Comercio AA-12-5-512-012000991-T-176-2023"

A ese respecto solicito de la manera más atenta su valioso apoyo a fin de considerar la inclusión en el sistema SAI los Registros Sanitarios expedidos por la COFEPRIS de los productos enlistados en la tabla inferior. Lo anterior derivado a que por un error involuntario se colocó el número de aviso de funcionamiento además del número de registro sanitario en nuestra propuesta técnica del evento antes mencionado, lo cual derivó a que en el anexo del contrato utilizaran el número del registro y/o producto huérfano correcto para un país de origen de los productos y el número del aviso de funcionamiento para otro país de origen, este último supuesto es el que nos lleva a solicitar la inclusión del número de registro y/o producto huérfano para el segundo país de origen. Como soporte a esta petición de inclusión nos permitimos adjuntar la documentación técnica y registros sanitarios para su evaluación.

Clave	Descripción	Nombre Comercial	País Procedencia	No. Registro Sanitario// No. Oficio Reconocimiento Producto Huérfano
010 000 6086 00 00	Carfilzomib. Solución Inyectable. Cada frasco ampula con polvo liofilizado contiene: Carfilzomib 60 mg Envase con frasco ampula con polvo liofilizado.	KYPROLIS	ESTADOS UNIDOS Y/O IRLANDA	143300EL870048
010.000.5624.00	Romiplostim. Solución Inyectable Cada frasco ampula con polvo contiene: Romiplostim 375 µg. Envase con un frasco ampula con polvo (250 µg/0.5 ml reconstituido).	NPLATE	ITALIA Y/O IRLANDA	093300404C0040

ANEXOS
 DIVISIÓN DE CONTRATOS

Public

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 20 MAR 2024
 COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
 COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN

13 MAR 2024
 12:13

527

AMGEN

Sin más por el momento aprovecho la presente para enviarle un cordial saludo y quedo atenta para cualquier duda o aclaración.

ATENTAMENTE



**MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA
REPRESENTANTE LEGAL
AMGEN MÉXICO S.A. DE C.V.**

c.c.p. Lic. Ana Laura Montes de Oca Choreaño - Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos
c.c.p. Ing. José Luis Velasco Ruiz - Titular de la División de Supervisión y Control del Abasto

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS, MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS
PARA LA SALUD
ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRATADOS DE LIBRE
COMERCIO ELECTRÓNICA
AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Amgen México, S.A. de C.V.
 Av. Vasco de Quiroga 3000, piso 4
 Col. Santa Fe
 Alcaldía de Álvaro Obregón
 01210, CDMX
 +52 (55) 4424-4600
 www.Amgen.com

AMGEN

FORMATO 4
 MANIFIESTO DE CUMPLIMIENTO DE NORMAS OFICIALES MEXICANAS, NORMAS INTERNACIONALES, NORMAS DE REFERENCIA O ESPECIFICACIONES
 PROCEDIMIENTO N° AA-12-512-012000991-T-176-2023
 INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Ciudad de México, a 11 de marzo de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 PRESENTE.

El suscrito **MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA** en mi calidad de representante legal o persona que cuenta con facultades para comprometer a la empresa **AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.** MANIFIESTO, que los bienes objeto de la presente inclusión de esta contratación, correspondientes a las siguientes partidas cumplen con lo establecido en la siguiente normatividad:

NORMATIVIDAD A DAR CUMPLIMIENTO		A QUIEN APLICA
Ley General de Salud, en los artículos aplicables		Para todas las partidas
Reglamento publicado de la Ley General de Salud, en Materia		Para todas las partidas
Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos, Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos.		Para todas las partidas
Ley Federal de Infraestructura de la Calidad		Para todas las partidas
Reglamento de Insumos para la Salud		Para todas las partidas
Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios		Para todas las partidas
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEM) y sus suplementos. Vigentes		Para todas las partidas
Compendio Nacional de Insumos para la Salud		Para todas las partidas
*Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 161 Bis, 167, 169, 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y a los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para el otorgamiento del registro sanitario de los insumos para la salud a que se refieren los artículos 2o., fracciones XIV, XV, Incisos b) y c) y 166, fracciones I, II y III del Reglamento de Insumos para la Salud; en relación con los artículos 222 y 229 de la Ley General de Salud, los requisitos solicitados y procedimientos de evaluación realizados; así como la importación de medicamentos con o sin registro sanitario en México, dirigido a cualquier enfermedad o padecimiento, que estén autorizados por las siguientes autoridades reguladoras: Agencia Suiza para Productos Terapéuticos-Swissmed, Comisión Europea, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América, Ministerio de Salud de Canadá, Administración de Productos Terapéuticos de Australia, Agencias Reguladoras de Referencia OPS/OMS; precalificados por el Programa de Precalificación para Medicamentos y Vacunas de la Organización Mundial de la Salud o Agencias Reguladoras miembros del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica, publicado el 28 de enero de 2020, Y SU MODIFICACIÓN DEL 22 DE JUNIO DE 2021		Para las partidas que apliquen
NOM-072-SSA1-2012	Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios	Para todas las partidas
NOM-131-SSA1-2012	Productos y servicios. Fórmulas para lactantes, de continuación y para necesidades especiales de nutrición. Alimentos y bebidas no alcohólicas para lactantes y niños de corta edad. Disposiciones y especificaciones sanitarias y nutricionales. Etiquetado y métodos de prueba.	Para las claves que en su caso apliquen
NOM-177-SSA1-2013	Establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados, centros de investigación o, instituciones hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad	Para todas las partidas, excepto patentes
NOM-257-SSA1-2014	En materia de medicamentos biotecnológicos	Para medicamentos biotecnológicos
NOM-050-SSA1-2015	Buenas prácticas de fabricación de Medicamentos	Para todas las partidas
NOM-073-SSA1-2015	Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios Herbolarios	Para todas las partidas
NOM-164-SSA1-2015	Buenas prácticas de fabricación de fármacos	Para todas las partidas
NOM-229-SSA1-2016	Instalación y operación de la farmacovigilancia	Para todas las partidas
NOM-144-SEMARNAT-2017	Que establece las medidas fitosanitarias y los requisitos de la marca reconocidas internacionalmente para el empaque de madera que se utiliza en el comercio internacional de bienes y mercancías.	Para las partidas que aplique
Suplemento para Establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud.		Para medicamentos psicotrópicos.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS, MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS
PARA LA SALUD
ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRATADOS DE LIBRE
COMERCIO ELECTRÓNICA
AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Amgen México, S.A. de C.V.
 Av. Vasco de Quiroga 3000, piso 4
 Col. Santa Fe
 Alcaldía de Álvaro Obregón
 01210, CDMX
 +52 (55) 4424-4600
 www.Amgen.com

AMGEN

Partido	Clave del Contrato Nacional de Insumos para la Salud	Denominación	Norma
581	010.000.5824.00	NPLATE	- Ley General de Salud, en los artículos aplicables - Reglamento publicado de la Ley General de Salud, en Materia - Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos. - Ley Federal de Infraestructura de la Ciudad - Reglamento de Insumos para la Salud - Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios - Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y sus suplementos. Vigentes - Compendio Nacional de Insumos para la Salud "Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 161 Bis, 167, 169, 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y a los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para el otorgamiento del registro sanitario de los insumos para la salud a que se refieren los artículos 2o., fracciones XIV, XV, Incisos b y c y 166, fracciones I, II y III del Reglamento de Insumos para la Salud; en relación con los artículos 222 y 229 de la Ley General de Salud, los requisitos solicitados y procedimientos de evaluación realizados; así como la importación de medicamentos con o sin registro sanitario en México, dirigido a cualquier enfermedad o padecimiento, que estén autorizados por las siguientes autoridades reguladoras: Agencia Suiza para Productos Terapéuticos-Swissmed, Comisión Europea, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América, Ministerio de Salud de Canadá, Administración de Productos Terapéuticos de Australia, Agencias Reguladoras de Referencia OPS/OMS; precalificados por el Programa de Precalificación para Medicamentos y Vacunas de la Organización Mundial de la Salud o Agencias Reguladoras miembros del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica", publicado el 28 de enero de 2020. Y SU MODIFICACIÓN DEL 22 DE JUNIO DE 2021 - NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios - NOM-177-SSA1-2013 Establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados, centros de investigación o instituciones hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad - NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de Medicamentos - NOM-073-SSA1-2015 Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios Herbolarios. - NOM-184-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de fármacos - NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la farmacovigilancia. - NOM-144-SEMARNAT-2017 Que establezca las medidas fitosanitarias y los requisitos de la marca reconocidas internacionalmente para el embalaje de madera que se utiliza en el comercio internacional de bienes y mercancías. - Suplemento para Establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS, MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS
PARA LA SALUD
ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRATADOS DE LIBRE
COMERCIO ELECTRÓNICA
AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Amgen México, S.A. de C.V.
 Av. Vasco de Quiroga 3000, piso 4
 Col. Santa Fe
 Alcaldía de Álvaro Obregón
 01210, CDMX.
 +52 (55) 4424-4800
 www.Amgen.com

AMGEN

Partida	Clave del Compendio Nacional de Insumos para la Salud	Designación	Norma
670	010.000.6086.00	KYPROLIS	- Ley General de Salud, en los artículos aplicables - Reglamento publicidad de la Ley General de Salud, en Materia - Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos. - Ley Federal de Infraestructura de la Calidad - Reglamento de Insumos para la Salud - Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios - Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y sus suplementos. Vigentes - Compendio Nacional de Insumos para la Salud *Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 161 Bis, 167, 169, 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y a los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para el otorgamiento del registro sanitario de los insumos para la salud a que se refieren los artículos 20, fracciones XIV, XV, incisos b y c y 166, fracciones I, II y III del Reglamento de Insumos para la Salud; en relación con los artículos 222 y 229 de la Ley General de Salud, los requisitos solicitados y procedimientos de evaluación realizados; así como la importación de medicamentos con o sin registro sanitario en México, dirigido a cualquier enfermedad o padecimiento, que estén autorizados por las siguientes autoridades reguladoras: Agencia Suiza para Productos Terapéuticos-Swissmed, Comisión Europea, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América, Ministerio de Salud de Canadá, Administración de Productos Terapéuticos de Australia, Agencias Reguladoras de Referencia OPS/OMS; precalificados por el Programa de Precalificación para Medicamentos y Vacunas de la Organización Mundial de la Salud o Agencias Reguladoras miembros del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica, publicado el 28 de enero de 2020. Y SU MODIFICACIÓN DEL 22 DE JUNIO DE 2021 - NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios - NOM-177-SSA1-2013 Establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados, centros de investigación o instituciones hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad - NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de Medicamentos - NOM-073-SSA1-2015 Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios Herbolarios. - NOM-184-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de fármacos - NOM-270-SSA1-2016 Instalación y operación de la farmacovigilancia. - NOM-144-SEMAFNAT-2017 Que establece las medidas fitosanitarias y los requisitos de la marca reconocidas internacionalmente para el embalaje de madera que se utiliza en el comercio internacional de bienes y mercancías. - Suplemento para Establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

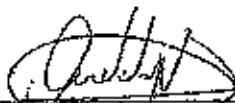
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS, MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS
PARA LA SALUD
ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRATADOS DE LIBRE
COMERCIO ELECTRÓNICA
AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Amgen México, S.A. de C.V.
Av. Vasco de Quiroga 3000, piso 4
Col. Santa Fe
Alcaldía de Álvaro Obregón
01210, CDMX
+52 (55) 4424-4600
www.Amgen.com

AMGEN

Manifiesto de conformidad de que, cuando el administrador del contrato o pedido lo determine procedente, los bienes estarán sujetos a verificación y/o revisión, con el objeto de validar sus condiciones y debiendo ser rechazadas si no cumplen con las condiciones establecidas.

Atentamente.



MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA

Representante Legal

AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.

NOMBRE Y FIRMA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS, MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS
PARA LA SALUD
ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRATADOS DE LIBRE
COMERCIO ELECTRÓNICA
AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Amgen México, S.A. de C.V.
Av. Vasco de Quiroga 3000, piso 4
Col. Santa Fe
Alcaldía de Álvaro Obregón
01210, CDMX
+52 (55) 4424-4600
www.amgen.com

AMGEN

FORMATO 7
CARTA COMPROMISO DEL FABRICANTE DE LOS BIENES GARANTIZANDO EL PERIODO DE CADUCIDAD (MEDICAMENTOS)
PROCEDIMIENTO N° AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE.

Ciudad de México, a 11 de marzo de 2024.

En relación con la presente inclusión de la contratación de Compra Complementaria de Insumos de Salud para el Ejercicio 2024 Medicamentos y Material de Curación Procedimiento N° AA-12-512-012000991-T-176-2023, el suscrito MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA, en mi carácter de representante legal de la empresa AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V., personalidad que acredito con el testimonio notarial No. 90,878, de fecha 02 de septiembre de 2022, expedido por el Notario Público No. 181 de la Ciudad de México, Lic. Miguel Soberón Mainero comparezco a nombre de mi representada y declaro lo siguiente:

Manifiesto que la propuesta del licitante AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V. para la(s) partida(s) ofertada(s) en su propuesta técnica, la caducidad de los BIENES será en los términos establecidos en el Anexo 1 Anexo Técnico, contada a partir de la fecha de entrega de los bienes en sitio.

Partida	Precio	Descripción Breve	Caducidad mínima de los BIENES
661	010.000.5824.00	Roniplostin. Solución inyectable Cada frasco ampula con polvo contiene: Roniplostin 375 µg. Envase con un frasco ampula con polvo (250 µg/0.5 ml reconstituido).	13 meses
670	010.000.6066.00	Cartlizomib. Solución inyectable. Cada frasco ampula con polvo liofilizado contiene: Cartlizomib 60 mg Envase con frasco ampula con polvo liofilizado.	13 meses

Atentamente.

MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA

Representante Legal

AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.

Nombre y Firma

del Representante Legal del FABRICANTE de los bienes

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS, MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS
PARA LA SALUD
ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRATADOS DE LIBRE
COMERCIO ELECTRÓNICA
AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Amgen México, S.A. de C.V.
Av. Vasco de Quiroga 3000, piso 4
Col. Santa Fe
Alcaldía de Álvaro Obregón
01210, CDMX
+52 (55) 4424-4600
www.Amgen.com

AMGEN

FORMATO 8
CARTA COMPROMISO PARA APLICAR PRUEBAS (MEDICAMENTOS)

PROCEDIMIENTO N° AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Ciudad de México, a 11 de marzo de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE.

MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA, con las facultades que la empresa denominada **AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.**, me otorga, manifiesto lo siguiente:

En caso de que mi representada resulte adjudicada con relación a la presente Inclusión del procedimiento de Contratación de Compra Complementaria de Insumos de Salud para el Ejercicio 2024 Medicamentos y Material de Curación Procedimiento N° AA-12-512-012000991-T-176-2023 se comprometerá a realizar, cuando así se considere necesario y a solicitud del administrador del contrato, sin costo alguno, en un plazo no mayor a cinco días hábiles posteriores a la notificación de la solicitud, las pruebas que acrediten la correspondencia de los resultados con las especificaciones, calidad del insumo y valores indicados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, elaborados por un laboratorio de pruebas "Tercero Autorizado" por la COFEPRIS, obligándose a hacer entrega del resultado de las mismas en un plazo no mayor a dos días hábiles posteriores a su emisión.

Atentamente

MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA

Representante Legal

AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.

Nombre y firma de la persona física o
del Apoderado o Representante Legal de la persona moral

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS, MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS
PARA LA SALUD.
ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRATADOS DE LIBRE
COMERCIO ELECTRÓNICA
AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Amgen México, S.A. de C.V.
Av. Vasco de Quiroga 3000, piso 4
Col. Santa Fe
Alcaldía de Álvaro Obregón
01210, CDMX
+52 (55) 4424-4800
www.Amgen.com

AMGEN

PROCEDIMIENTO N° AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Ciudad de México, a 11 de marzo de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE.

Anexo 1
Anexo Técnico
Numeral 17

Mecanismos Requeridos al Proveedor Para Responder Por Defectos o Vicios Ocultos de los Bienes

MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA en mi carácter de Representante Legal de AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V. manifiesto que en caso de resultar adjudicados con relación a la presente inclusión, con la presentación de nuestra propuesta, aceptamos responder en cualquier caso de los defectos y vicios ocultos de los bienes objeto del presente Anexo Técnico, tanto durante el tiempo de vigencia del pedido respectivo como durante la vida útil del producto, debiendo cumplir con las obligaciones de cante que se indican en el presente Anexo Técnico.

Además, mi Representada se obliga a responder por su cuenta y riesgo de los daños y/o perjuicios que, por inobservancia o negligencia de su parte, llegare a causar a las ÁREAS REQUERENTES y/o terceros.

Lo anterior para dar cumplimiento al Anexo 1, numeral 17 y para los fines y efectos a los que haya lugar.

Atenidamente.

MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA
Representante Legal
AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS, MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS
PARA LA SALUD
ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRATADOS DE LIBRE
COMERCIO ELECTRÓNICA
AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Amgen México, S.A. de C.V.
Av. Vasco de Quiroga 3600, piso 4
Col. Santa Fe
Alcaldía de Álvaro Obregón
01210, CDMX
+52 (55) 4424-4600
www.Amgen.com

AMGEN

PROCEDIMIENTO N° AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Ciudad de México, a 11 de marzo de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE.

Anexo 1
Anexo Técnico
Numeral 18
Canje

MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA en mi carácter de Representante Legal de AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V. manifiesto que en caso de resultar adjudicados con relación a la presente inclusión y las ÁREAS REQUERENTES a través de su ADMINISTRADOR DEL CONTRATO, en caso de detectar en los bienes entregados defectos o vicios ocultos, solicitarán a mi Representada, mediante oficio o correo electrónico el canje de los mismos.

MI Representada tendrá un plazo máximo de 15 días hábiles contados a partir de la notificación para realizar el canje de los bienes por otros lotes que no presenten los defectos o vicios ocultos identificados, debiendo adjuntar en caso de que se detecte incumplimiento a especificaciones técnicas, Informe de resultados del análisis practicado por un laboratorio Tercero Autorizado por COFEPRIS. En caso de incumplimiento se aplicará la deducción indicada en el presente Anexo Técnico. En los casos que mi Representada no realice el canje o la recolección de los bienes defectuosos y/o con vicios ocultos, conforme al párrafo anterior, las ÁREAS REQUERENTES procederán a la disposición final de los mismos de acuerdo a lo establecido por la legislación sanitaria y ambiental.

En el supuesto anterior, para el caso de los bienes, cuya disposición final sea la destrucción, mi Representada cubrirá el importe los bienes defectuosos y/o con vicios ocultos, así como de la destrucción, a más tardar 10 días naturales posteriores a la solicitud por parte del ADMINISTRADOR DEL CONTRATO de cada ÁREA REQUERENTE. De no cumplir con lo anterior se considerará como pago en exceso y se procederá en los términos del párrafo anterior, tomando como base la fecha límite para el cálculo de los intereses del día siguiente a la fecha límite de pago.

Lo anterior para dar cumplimiento al Anexo 1, numeral 18 y para los fines y efectos a los que haya lugar.

Atentamente.

MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA
Representante Legal
AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS, MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS
PARA LA SALUD
ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRATADOS DE LIBRE
COMERCIO ELECTRÓNICA
AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Amgen México, S.A. de C.V.
Av. Vasco de Quiroga 3000, piso 4
Col. Santa Fe
Alcaldía de Álvaro Obregón
01210, CDMX
+52 (55) 4424-4000
www.Amgen.com

AMGEN

PROCEDIMIENTO N° AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

FORMATO PARA LA MANIFESTACIÓN QUE DEBERÁN PRESENTAR LOS PROVEEDORES QUE PARTICIPEN LICITACIONES PÚBLICAS INTERNACIONALES BAJO LA COBERTURA DE TRATADOS PARA LA ADQUISICIÓN DE BIENES Y DAR CUMPLIMIENTO A LO DISPUESTO EN LA REGLA 5.2 DE LAS REGLAS PARA LA CELEBRACIÓN DE LAS LICITACIONES PÚBLICAS INTERNACIONALES BAJO LA COBERTURA DE TRATADOS DE LIBRE COMERCIO SUSCRITOS POR LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, PUBLICADAS EN EL DOF EL 26 DE DICIEMBRE DEL 2010.

Ciudad de México, 11 de marzo de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE.

COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS Y MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS PARA LA SALUD
PROCEDIMIENTO N° AA-12-512-012000991-T-176-2023 INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Me refiero al procedimiento de inclusión de registro sanitario N° AA-12-512-012000991-T-176-2023 INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO en el que mi representada, la empresa AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V. participa a través de la presente propuesta.

Sobre el particular, y en los términos de lo previsto en las "Reglas para la celebración de Licitaciones Públicas Internacionales bajo cobertura de tratados de libre comercio suscritos por los Estados Unidos Mexicanos", el que suscribe manifiesta bajo protesta de decir verdad que, en el supuesto de que me sea adjudicado el contrato respectivo, el (la totalidad de los) bien(es) que oferto, con la marca y/o modelo indicado en mi proposición, bajo la(s) partida(s) y clave (s) PARTIDA 381 CLAVE 010.000.5624.00 es originario de ITALIA E IRLANDA, así como la PARTIDA 670 CLAVE 010.000.6086.00 es originario de IRLANDA países que tienen suscrito con los Estados Unidos Mexicanos el Tratado de Libre Comercio TLCUEM, de conformidad con la regla de origen establecida en el capítulo de compras del sector público de dicho tratado.

Adicionalmente, manifiesto que ante una verificación del cumplimiento de las reglas de origen del (los) bien (es), me comprometo a proporcionar la información que me sea requerida por la instancia correspondiente y que permita sustentar en todo momento la veracidad de la presente, para lo cual conservaré durante tres años dicha información.

Atentamente.

MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA
Representante Legal
AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.
Nombre y Firma

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS, MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS
PARA LA SALUD
ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRATADOS DE LIBRE
COMERCIO ELECTRÓNICA
AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Amgen México, S.A. de C.V.
Av. Vasco de Quiroga 3000, piso 4
Col. Santa Fe
Alcaldía de Álvaro Obregón
01210, CDMX
+52 (55) 4424-4600
www.Amgen.com

AMGEN

MANIFESTACIÓN DE ORIGEN DE LOS BIENES

PROCEDIMIENTO N° AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

FORMATO PARA LA MANIFESTACIÓN QUE DEBERÁN PRESENTAR LOS PROVEEDORES QUE PARTICIPEN LICITACIONES PÚBLICAS, INTERNACIONALES BAJO LA COBERTURA DE TRATADOS PARA LA ADQUISICIÓN DE BIENES Y DAR CUMPLIMIENTO A LO DISPUESTO EN LA REGLA 5.2 DE LAS REGLAS PARA LA CELEBRACIÓN DE LAS LICITACIONES PÚBLICAS INTERNACIONALES BAJO LA COBERTURA DE TRATADOS DE LIBRE COMERCIO SUSCRITOS POR LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, PUBLICADAS EN EL DOF EL 28 DE DICIEMBRE DEL 2010.

Ciudad de México, 11 de marzo de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE.

COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS Y MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS PARA LA SALUD
PROCEDIMIENTO N° AA-12-512-012000991-T-176-2023 INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Me refiero al procedimiento de inclusión de registro sanitario N° AA-12-512-012000991-T-176-2023 INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO en el que me representada, la empresa AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V. participa a través de la presente propuesta.

Sobre el particular, y en los términos de lo previsto en las "Reglas para la celebración de Licitaciones Públicas Internacionales bajo cobertura de tratados de libre comercio suscritos por los Estados Unidos Mexicanos", el que suscribe manifiesta bajo protesta de decir verdad que, en el supuesto de que me sea adjudicado el contrato respectivo, el (la totalidad de los) bien(es) que oferto, con la marca y/o modelo indicado en mi proposición, bajo la(s) partida(s) y clave(s) PARTIDA 670 CLAVE 010.000.6086.00 son originarios de ESTADOS UNIDOS, país que tiene suscrito con los Estados Unidos Mexicanos el Tratado de Libre Comercio T-MEC, de conformidad con la regla de origen establecida en el capítulo de compras del sector público de dicho tratado.

Adicionalmente manifiesto que ante una verificación del cumplimiento de las reglas de origen del (los) bien (es), me comprometo a proporcionar la información que me sea requerida por la instancia correspondiente y que permita sustentar en todo momento la veracidad de la presente, para lo cual conservaré durante tres años dicha información.

Atentamente.



MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA
Representante Legal
AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.
Nombre y Firma



Amgen México S.A. de CV
Av. Vasco de Quiroga 3400 piso 4
Colonia Santo Fe
Alcaldía de Álvaro Obregón
01210 CDMX
52 (55) 4224-4800
www.amgen.com.mx

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COMPRAS COMPLEMENTARIAS DE INSUMOS
DE SALUD PARA EL SERVICIO 2001
Y OTRAS ACTIVIDADES DEL MATERIAL DE CURACIÓN
ADQUISICIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRABAJADORES DEL SECTOR PÚBLICO
ANEXO 02-072009-0170-2021
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

FORMATO 2
PROPUESTA TÉCNICA (NÚMERO DE)
AA-18-013-072009-0170-2021

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PUEBLO

ANEXO 02-072009-0170-2021
COMPRAS COMPLEMENTARIAS DE INSUMOS DE SALUD PARA EL SERVICIO 2001
Y OTRAS ACTIVIDADES DEL MATERIAL DE CURACIÓN
ADQUISICIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRABAJADORES DEL SECTOR PÚBLICO
ANEXO 02-072009-0170-2021
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PUEBLO
COMPRAS COMPLEMENTARIAS DE INSUMOS DE SALUD PARA EL SERVICIO 2001
Y OTRAS ACTIVIDADES DEL MATERIAL DE CURACIÓN
ADQUISICIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRABAJADORES DEL SECTOR PÚBLICO
ANEXO 02-072009-0170-2021
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

FECHA: 11 de mayo de 2021
RECIBIÓ: 11 de mayo de 2021

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	UNIDAD	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL	PAÍS DE ORIGEN	EMPRESA	CÓDIGO DE PRODUCTO	CÓDIGO DE PRODUCTO	CÓDIGO DE PRODUCTO
504	Amplificadores de potencia Cada frasco amplificador de potencia contiene 100 mg de polvo finamente dividido con un frasco ampulador con polvo (100 mg de 5 ml de solución)	010	000	6000	6000	USA	AMPLIFICADOR DE POTENCIA	AMPLIFICADOR DE POTENCIA	AMPLIFICADOR DE POTENCIA	AMPLIFICADOR DE POTENCIA
570	Cardiografía Cada frasco amplificador de potencia contiene 100 mg de polvo finamente dividido con un frasco ampulador con polvo (100 mg de 5 ml de solución)	010	000	6000	6000	USA	AMPLIFICADOR DE POTENCIA	AMPLIFICADOR DE POTENCIA	AMPLIFICADOR DE POTENCIA	AMPLIFICADOR DE POTENCIA

MARIA GUADALUPE GUERRA
Representante Legal
AMGEN MÉXICO S.A. DE CV

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

100

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS, MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS
PARA LA SALUD
ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRATADOS DE LIBRE
COMERCIO ELECTRÓNICA
AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Amgen México, S.A. de C.V.
 Av. Vasco de Quiroga 3000, piso 4
 Col. Santa Fe
 Alcaldía de Álvaro Obregón
 01210, CDMX
 +52 (55) 4424-4600
 www.Amgen.com

AMGEN

FORMATO 5
CARTA DE RESPALDO DEL FABRICANTE, SUSCRITA POR EL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO O REPRESENTANTE LEGAL EN MÉXICO
(MEDICAMENTOS)
PROCEDIMIENTO N° AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Nota: en caso de que el Licitante sea el fabricante que oferta a su propuesta técnica, adecuar este documento, únicamente en lo competente

Ciudad de México, 11 de marzo de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE.

COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS Y MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS PARA LA SALUD
PROCEDIMIENTO N° AA-12-512-012000991-T-176-2023 INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

En relación con la presente inclusión de la contratación de Compra Complementaria de Insumos de Salud para el Ejercicio 2024 Medicamentos y Material de Curación Procedimiento N° AA-12-512-012000991-T-176-2023, el suscrito MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA, en mi carácter de representante legal de la empresa **AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.**, personalidad que acredito con el testimonio notarial No. 90,878, de fecha 02 de septiembre de 2022, expedido por el Notario Público No. 181 de la Ciudad de México, Lic. Miguel Soberón Mainero, comparezco a nombre de mi representada y declaro lo siguiente:

Manifiesto que mi representada es **AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.**, con Registro Federal de Contribuyentes **AME060622FA5**, es fabricante y/o titular del registro sanitario y/o representante legal en México de los bienes que se indican a continuación y que respaldamos la propuesta del licitante **AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.** en este procedimiento de contratación; así mismo que contamos con la capacidad de producción y suministro suficiente para que nuestro respaldado **AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.** cumpla plenamente con los compromisos contractuales con los Entes públicos representados por la **INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL** en las cantidades y conforme a las condiciones de contratación establecidas en el **ANEXO TÉCNICO** y **APÉNDICE 1** Demanda Agregada, respecto de los siguientes bienes:

Orden	Cantidad Solicitada	Descripción del bien	Cantidad Solicitada	Cantidad Solicitada	Cantidad Solicitada	Código de producto	Nombre del bien	País de origen
581	810,000.5624.00	Romiplosim. Solución Inyectable. Cada frasco ampolla con polvo conbase: Romiplosim 375 µg. Envase con un frasco ampolla con polvo (250 µg/0.5 ml reconstituido).	1,882	1,882	1,882	093300494C0040	Romiplosim	ITALIA / IRLANDA
670	010,000.6088.00	Carilzonib. Solución Inyectable. Cada frasco ampolla con polvo liofilizado conbase: Carilzonib 60 mg. Envase con frasco ampolla con polvo liofilizado.	6,256	6,256	6,256	143300EL870948	Carilzonib	ESTADOS UNIDOS / IRLANDA

Astimismo, mi representada se compromete a:

- Garantizar la entrega de insumos durante la vigencia del contrato, por la cantidad máxima requerida en el **ANEXO TÉCNICO**.
- Poner a la vista las especificaciones técnicas de calidad, métodos de prueba, sustancias de referencia y los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo, así como la validación de métodos de prueba de los insumos que oferta, en el momento que se le requiera.
- Manifestación de que los bienes ofertados cumplen con lo establecido en el numeral 1 y apartado I del **ANEXO 1 ANEXO TÉCNICO**.
- Garantizar la gestión de pruebas por parte de un laboratorio acreditado por la entidad correspondiente o tercero autorizado por la COFEPRIS, en el momento que se le requiera.

Atefirmamente.

MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA
 Representante Legal
AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.

Nombre y Firma
MANIFESTACIÓN DE ORIGEN DE LOS BIENES

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS, MATERIAL DE CURACIÓN Y DEMÁS INSUMOS
PARA LA SALUD
ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL BAJO COBERTURA DE LOS TRATADOS DE LIBRE
COMERCIO ELECTRÓNICA
AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

Amgen México, S.A. de C.V.
Av. Vasco de Quiroga 8000, piso 4
Col. Santa Fe
Alcaldía de Álvaro Obregón
01210, CDMX
+52 (55) 4424-4600
www.amgen.com

AMGEN

FORMATO 6
CARTA COMPROMISO DE CANJE (MEDICAMENTOS)
PROCEDIMIENTO N° AA-12-512-012000991-T-176-2023
INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO

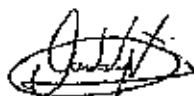
Ciudad de México, a 11 de marzo de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA, con las facultades que la empresa denominada AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V. me otorga, manifiesto lo siguiente:

En caso de que mi representada resulte adjudicada con relación a la presente inclusión del procedimiento la Contratación de la Compra Complementaria de Insumos de Salud para el Ejercicio 2024 Medicamentos y Material de Curación Procedimiento N° AA-12-512-012000991-T-176-2023, nos comprometemos a canjear los bienes que no sean consumidos en un lapso de 13 meses a partir de la formalización del contrato, dentro de un plazo de 15 días hábiles posteriores a la solicitud formal por parte de las ÁREAS REQUIRENTES, sin costo alguno para estas últimas.

Atentamente.



MARIA GUADALUPE VILLANUEVA GUERRA
Representante Legal
AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.
Nombre y firma de la persona física o
del Apoderado o Representante Legal de la persona moral

SECRETARIA DE SALUD
COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISION DE AUTORIZACION SANITARIA
PRÓRROGA DEL OFICIO DE RECONOCIMIENTO DE PRODUCTO HUÉRFANO No
093300404C0040
No DE SOLICITUD
233300EL870097
No DE SOLICITUD ANTERIOR
223300CI250602

Con fundamento en lo dispuesto por los artículos 4º párrafo cuarto, 8, 14 y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 1º, 2º, 3º fracción XXIV, 4º fracción III, 17 Bis, 102, 103, 194 último párrafo, 197, 224-Bis, 224-Bis-1 de la Ley General de Salud; 2º fracción I, 17, 26, 39 fracción XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1º, 2º, 3º y 8º de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1º, 2º inciso C fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 3 fracción I inciso b y fracción XIII y 10 fracciones VIII y X del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, se autoriza la prórroga del oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano bajo las siguientes condiciones:

Titular: Angen Inc.
One Angen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, EUA.

CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Denominación Distintiva:	NPLATE
Denominación Genérica:	Roniplostin
Forma Farmacéutica:	Solución
Fabricante del Fármaco:	Angen Manufacturing Limited (AML). State Road 31, Km 24.6, Juncos Puerto Rico, 00777-4060.
Fabricante del Medicamento:	Patheon Italia S.p.A. Viale Gian Battista Stucchi 110, Monza, 20900, Italia. Angen Technology (Ireland) Unlimited Company Pottery Road, Dun Laoghaire, Co. Dublin, Irlanda.
Distribuido por:	Angen México, S.A. de C.V. (Importador). Autopista México-Querétaro Km 34.5, Nave 7, Int. 6 y 6A, Col. Rancho San Isidro, C.P. 54740, Cuautlilán Izcalli, México, México.
Representante legal:	Angen México, S.A. de C.V. Av. Vasco de Quiroga No. 3000 Piso 4, Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.
Acondicionado por:	Sitio de acondicionador secundario Angen Manufacturing Limited State Road 31, Km 24.6, Juncos. Puerto Rico, 00777-4060.
Fecha de expedición:	16 de mayo de 2023.
Fecha de vencimiento:	16 de mayo de 2025.
Presentaciones:	Caja de cartón con un frasco ampolla con polvo con 375 mcg (250 mcg/0.5 mL) e instructivo anexo. Caja de cartón con un frasco ampolla con polvo con 625 mcg (500 mcg/1.0 mL) e instructivo anexo.

ANEXOS**DIVISIÓN DE CONTRATOS**

Envase para la Solución:

Frasco ampula de vidrio tipo I

Vida útil:

60 meses, conservado entre 2°C y 8°C. No congelar. Sitio Patheon Italia S.p.A.
 24 meses, conservado entre 2°C y 8°C. No congelar. Sitio Amgen Technology Ireland.

Indicación Terapéutica:

Adultos: NPLATE está indicado para el tratamiento de la Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI) en pacientes adultos que sean refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).
Pediatricos: NPLATE está indicado para el tratamiento de la Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI) crónica en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad que sean refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fármaco, a los componentes de la fórmula, a las proteínas derivados de *E. Coli*, no se administra a menores de 1 año.

Fórmula

250.0 µg

El frasco ampula con polvo contiene:

Fármaco

Romiplostim

250.00 mcg

Proteína estimulante de megacariopoyesis recombinante (Producida en *Escherichia coli* K12, cepa # 3727 de Amgen). Se adicionan 875 mcg para que el producto reconstruido proporcione un volumen extraíble que garantice la administración de 250 mcg. (Concentración final de 250 mcg/0.5 mL).

Aditivos		
Manitol	30.00 mg	
Sacarosa	15.00 mg	
Histidina	1.20 mg	
Polisorbato 20	0.03 mg	
Ácido clorhídrico diluido	CS	Para ajuste de pH a 5.
Agua para la fabricación de inyectables	CS	Se elimina durante el proceso de liofilización.

Fórmula

500.0 µg

El frasco ampula con polvo contiene:

Fármaco

Romiplostim

500.00 mcg

Proteína estimulante de megacariopoyesis recombinante (Producida en *Escherichia coli* K12, cepa # 3727 de Amgen). Se adicionan 625 mcg para que el producto reconstruido proporcione un volumen extraíble que garantice la administración de 500 mcg. (Concentración final de 500 mcg/1 mL).

Aditivos		
Manitol	50.00 mg	
Sacarosa	25.00 mg	
Histidina	1.90 mg	
Polisorbato 20	0.05 mg	
Ácido clorhídrico diluido	CS	Para ajuste de pH a 5.
Agua para la fabricación de inyectables	CS	Se elimina durante el proceso de liofilización.

Vía de administración: Subcutánea.

Consideración de uso: Inyectable.

Observaciones al reconocimiento de producto huérfano:

- Se le informa que de conformidad con la legislación mexicana aplicable, por el momento su producto no requiere de Registro Sanitario; sin embargo en caso de que posteriormente deba ser registrado, por motivo de reformas a la legislación vigente deberán solicitar en un plazo no mayor de 30 días ante esta autoridad el registro correspondiente.
- Con el presente oficio podrán solicitar los permisos de importación de su producto.
- Las condiciones autorizadas en la solicitud de modificación al oficio de reconocimiento de producto huérfano con número de ingreso 233300EL870088 se ven reflejadas en el presente oficio y consisten en:
Actualización en marbetes la dirección del sitio de importación y distribución Amgen México, S.A. de C.V., quedando como: Autopista México-Querétaro Km 34.5, Nave 7, Int. 6 y 6A, Col. Rancho San Isidro, C.P. 54740, Cuautitlán Izcalli, México, México.
Actualización en marbetes de la dirección del fabricante de medicamento Patheon Italia S.p.A., quedando como: Viale Gian Battista Stucchi 110, Monza, 20900 Italia.
- Cambios en la Información para prescribir Amplia y Reducida e Instructivo, por actualización de la dirección del Representante legal Amgen México, S.A. de C.V., quedando como: Av. Vasco de Quiroga No. 3000, Piso 4, Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.
- Adicionalmente se homologa en oficio de reconocimiento de producto huérfano lo expresado en información para prescribir en el rubro de contraindicaciones, quedando como: Hipersensibilidad al fármaco, a los componentes de la fórmula, a las proteínas derivados de *E. Coli*, no se administre a menores de 1 año.
- Para el presente reconocimiento deberán cumplir con las actividades de Farmacovigilancia descritas en la legislación vigente tal y como se establece en la NOM-220-SSA1-2016. Instalación y operación de la Farmacovigilancia, en específico lo establecido en el numeral 8.4.1.4.
- Este producto deberá ser prescrito y supervisado únicamente por médico especialista.
- Queda prohibido realizar cualquier tipo de publicidad relacionada con el presente producto; sin embargo, dentro de las asociaciones de pacientes e instituciones de salud en las que sea administrado podrá promoverse información con fines de orientación para el correcto uso del mismo con el personal médico y los pacientes.
- La información contenida en los anexos del presente oficio deberá ser la que se utilizará para la comercialización del producto.
- La primera prórroga se emitió con No de oficio 123300EL870024, con fecha 22 de agosto de 2012.
- La segunda prórroga se emitió con No de oficio 163300EL870129, con fecha 24 de noviembre de 2016.
- La tercera prórroga se emitió con No de oficio 183300EL870098, con fecha 30 de julio de 2018.
- La cuarta prórroga se emitió con No de oficio 213300EL870030, con fecha 07 de mayo de 2021.
- Con base en el artículo 189 del Reglamento de Insumos para la Salud se autoriza plazo de 240 días para agotar existencias del material impreso y/o producto terminado con las condiciones previas a esta autorización.
- Se hace de su conocimiento, que cuenta con un plazo de diez días hábiles, contados a partir del día siguiente hábil al en que surta la notificación del presente, para someter la petición de Conexión Interna, en su caso, debiendo agregar documentación que estime necesaria, que sustente la petición, cabe decir que, el plazo señalado es improrrogable, con el APERCIBIMIENTO que en caso de no ingresar en tiempo y forma la solicitud en términos de los artículos 28, 32 y 59 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, su trámite será improcedente.

Anexos: 67.

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN.
DIRECTOR EJECUTIVO DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS

JOSÉ ANTONIO SULCA VERA

Con fundamento en lo dispuesto por el artículo DÉCIMO PRIMERO del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan, en los Órganos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de abril de 2010.


RRH/AOS

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

AMGEN**PROYECTO DE MARBETE PARA CAJA**

A-1

Nplate®
romiplostim
Solución
250 mcg
Inyectable

Caja con 1 frasco ampula.

Fórmula: El frasco ampula con polvo contiene:

Romiplostim..... 375 mcg
Excipiente cbp.

Diluyente recomendado: Reconstituir con 0.72 mL de agua estéril inyectable.

Se adicionan 375 mcg para que el producto reconstituido proporcione un volumen extraíble que garantice la administración de 250 mcg. Concentración final de 250 mcg/0.5 mL.

Dosis: La que el médico señale.

Vía de Administración: Subcutánea. Léase instructivo anexo.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre a menores de 1 año.

No se use en el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y/o farmacovigilanciame@amgen.com

No se congele. No se agite. Protéjase de la luz.

Consérvese entre 2° - 8°C. Cuando se conserva en el empaque original, este medicamento puede estar fuera del refrigerador durante un período máximo de 30 días a temperatura ambiente (hasta 25°C).

Hecha la mezcla, administre y deseche el sobrante.

Lote:

Caducidad:

Precio máximo al público:

LOGOS

®Marca Registrada

Hecho en Italia por:

Patheon Italia S.p.A.

Viale Gian Battista Stucchi 110, Monza, 20900 Italia.

Battista

Fabricante del Biofármaco

Amgen Manufacturing Limited

State Road 31, Km. 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777-4060.

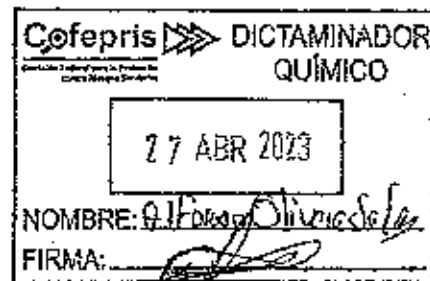
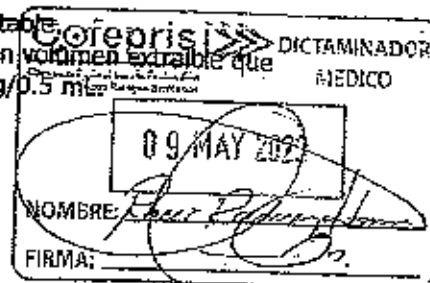
Acondicionado por:

Amgen Manufacturing Limited.

State Road 31, Km. 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777-4060.

Importado y Distribuido por:

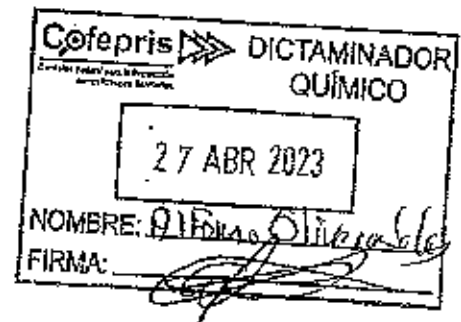
Amgen México, S.A. de C.V.

Autopista México-Querétaro Km 34.5, Nave 7, Int. 6 y 6A,
Col. Rancho San Isidro, C.P. 54740, Cuautitlán Izcalli, México, México.**ANEXOS****DIVISIÓN DE CONTRATOS**

AMGEN

A-2

Representante Legal:
Amgen Mexico, SA de C.V.
Av. Vasco de Quiroga No. 3000, piso 4, Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón,
Ciudad de Mexico, Mexico.



AMGEN

PROYECTO DE MARBETE PARA CAJA

Nplate®
romiplostim
Solución
250 mcg
Inyectable

Caja con 1 frasco ampula.

Fórmula: El frasco ampula con polvo contiene:

Romiplostim..... 375 mcg

Excipiente cbp.

Diluyente recomendado: Reconstituir con 0.72 mL de agua estéril inyectable. Se adicionan 375 mcg para que el producto reconstituido proporcione un volumen extraíble que garantice la administración de 250 mcg. Concentración final de 250 mcg/0.5 mL. Dosis: La que el médico señale.

Vía de Administración: Subcutánea. Léase Instructivo anexo.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre a menores de 1 año.

No se use en el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx ó farmacovigilanciamx@amgen.com

No se congele. No se agite. Protéjase de la luz.

Consérvese entre 2° - 8°C. Cuando se conserva en el empaque original, este medicamento puede estar fuera del refrigerador durante un período máximo de 30 días a temperatura ambiente (hasta 25°C).

Hecha la mezcla, administre y deseche el sobrante.

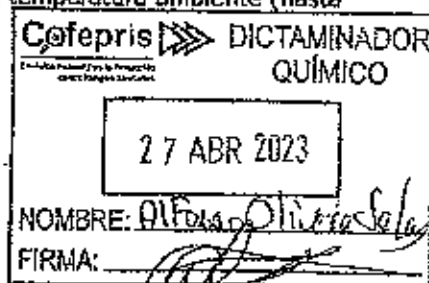
Lote:

Caducidad:

Precio máximo al público:

LOGOS

®Marca Registrada



Hecho en Irlanda por:
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road, Dun Laoghaire, Co. Dublin, Irlanda.

Fabricante del Biofármaco
Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km. 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777-4060.

Acondicionado por:
Amgen Manufacturing Limited.
State Road 31, Km. 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777-4060.

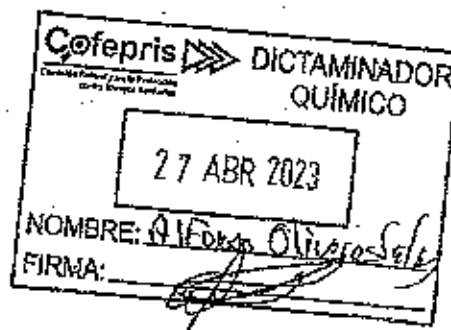
Importado y Distribuido por:
Amgen México, S.A. de C.V.
Autopista México-Querétaro Km 34.5, Nave 7, Int. 6 y 6A,
Col. Rancho San Isidro, C.P. 54740, Cuautitlán Izcalli, México, México.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

AMGEN

A-4

Representante Legal:
Amgen Mexico, SA de C.V.
Av. Vasco de Quiroga No. 3000, piso 4, Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón,
Ciudad de Mexico, Mexico.



AMGEN**PROYECTO DE MARBETE FRASCO ÁMPULA****Nplate®**

romiplostim

Solución
250 mcg
Inyectable

Subcutánea

Consérvese entre 2° - 8°C

Lote:**Cad.:**

LOGOS

®Marca Registrada



Cofepris	DICTAMINADOR MEDICO
09 MAY 2023	
NOMBRE: <i>Pedro Pineda</i>	
FIRMA: <i>[Signature]</i>	

Cofepris	DICTAMINADOR QUÍMICO
27 ABR 2023	
NOMBRE: <i>Alfonso Olvera Salas</i>	
FIRMA: <i>[Signature]</i>	

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

AMGEN

0-6

PROYECTO DE MARBETE PARA CAJA

Nplate®
romiplostim Solución
500 mcg
Inyectable

Cofepris  **DICTAMINADOR MEDICO**
Comisión Federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios
09 MAY 2023
NOMBRE: *Rafael Rangel*
FIRMA: *[Signature]*

Caja con 1 frasco ampula.
Fórmula: El frasco ampula con polvo contiene:

Romiplostim..... 625 mcg
Excipiente cbp.

Diluyente recomendado: Reconstituir con 1.2 mL de agua estéril inyectable.
Se adicionan 625 mcg para que el producto reconstituido proporcione un volumen extraíble que garantice la administración de 500 mcg. Concentración final de 500 mcg/1 mL.
Dosis: La que el médico señale.
Vía de Administración: Subcutánea. Léase instructivo anexo.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No administre a menores de 1 año.
No se use en el embarazo y lactancia. 
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y/o farmacovigilanciamx@amgen.com
No se congele. No se agite. Protéjase de la luz.
Consérvese entre 2° - 8°C. Cuando se conserva en el empaque original, este medicamento puede estar fuera del refrigerador durante un período máximo de 30 días a temperatura ambiente (hasta 25°C).
Hecha la mezcla, administre y deseche el sobrante.

Lote:
Caducidad:
Precio máximo al público:
LOGOS
® Marca Registrada

Cofepris  **DICTAMINADOR QUÍMICO**
Comisión Federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios
27 ABR 2023
NOMBRE: *Alfonso Olvera Salas*
FIRMA: *[Signature]*

Hecho en Italia por:
Patheon Italia S.p.A.
Viale Gian Battista Stucchi 110, Monza, 20900 Italia.
Fabricante del Biofármaco.
Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km. 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777-4060.

Acondicionado por:
Amgen Manufacturing Limited.
State Road 31, Km. 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777-4060.

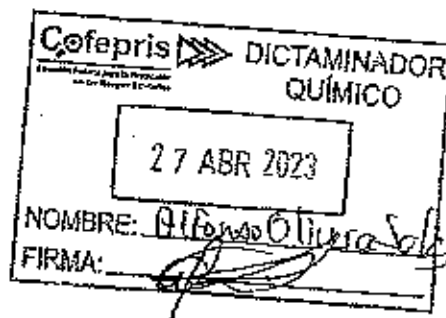
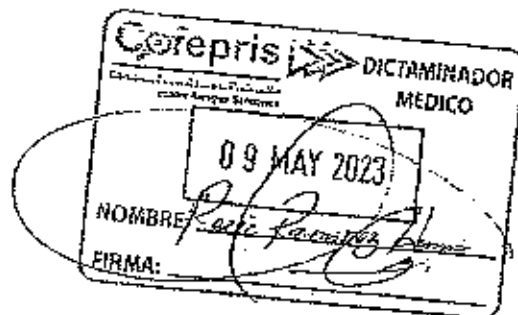
Importado y Distribuido por:
Amgen México, S.A. de C.V.
Autopista México-Querétaro Km.34.5, Nave 7, Int. 6 y 6A,
Col. Rancho San Isidro, C.P. 54740, Cuautitlán Izcalli, México, México.

233300EL870097

AMGEN

A-7

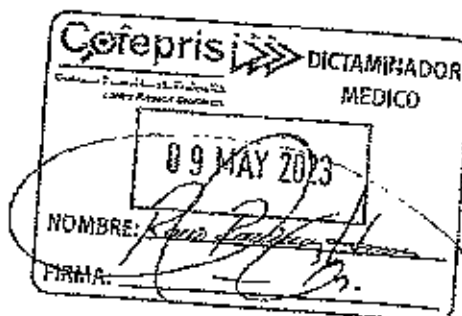
Representante Legal:
Amgen Mexico, SA de C.V.
Av. Vasco de Quiroga No. 3000, piso 4, Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón,
Ciudad de Mexico, Mexico.



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

PROYECTO DE MARBETE PARA CAJA

Nplate®
romiplostim
Solución
.500 mcg
Inyectable



Caja con 1 frasco ampulla.

Fórmula: El frasco ampulla con polvo contiene:

Romiplostim..... 625 mcg
Excipiente cbp.

Diluyente recomendado: Reconstituir con 1.2 mL de agua estéril inyectable.

Se adicionan 625 mcg para que el producto reconstituido proporcione un volumen extraíble que garantice la administración de 500 mcg. Concentración final de 500 mcg/1 mL.

Dosis: La que el médico señale.

Vía de Administración: Subcutánea. Léase instructivo anexo.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No administre a menores de 1 año.

No se use en el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y/o farmacovigilanciamx@amgen.com

No se congele. No se agite. Protéjase de la luz.

Consérvese entre 2° - 8°C. Cuando se conserva en el empaque original, este medicamento puede estar fuera del refrigerador durante un período máximo de 30 días a temperatura ambiente (hasta 25°C).

Hecha la mezcla, administre y deseche el sobrante.

Lote:

Caducidad:

Precio máximo al público:

LOGOS

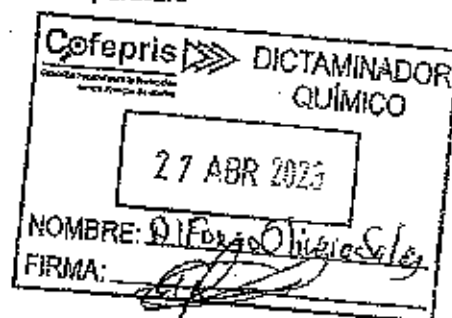
®Marca Registrada

Hecho en Irlanda por:
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road, Dun Laoghaire, Co. Dublin, Irlanda.

Fabricante del Biofármaco
Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km. 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777-4060.

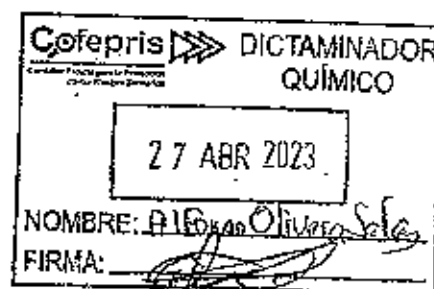
Acondicionado por:
Amgen Manufacturing Limited.
State Road 31, Km. 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777-4060.

Importado y Distribuido por:
Amgen México, S.A. de C.V.
Autopista México-Querétaro Km 34.5, Nave 7, Int. 6 y 6A,
Col. Rancho San Isidro, C.P. 54740, Cuautitlán Izcalli, México, México.



AMGEN

Representante Legal:
Amgen Mexico, SA de C.V.
Av. Vasco de Quiroga No. 3000, piso 4, Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón,
Ciudad de Mexico, Mexico.



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

AMGEN

A-10

PROYECTO DE MARBETE FRASCO ÁMPULA

Nplate®

romiplostim

Solución
500 mcg
Inyectable

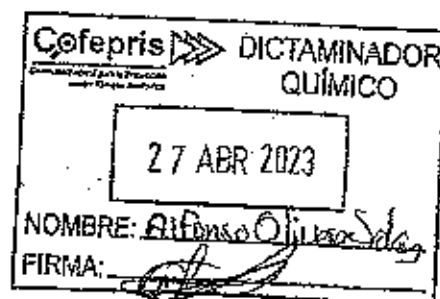
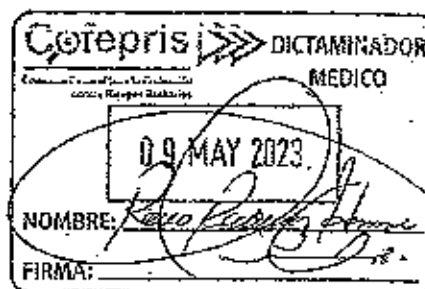
Subcutánea

Conservese entre 2° - 8°C

Lote:
Cad.:

LOGOS

®Marca Registrada



NPLATE®
PROYECTO DE MARBETE PARA INSTRUCTIVO

9-11

Instructivo: información para el usuario

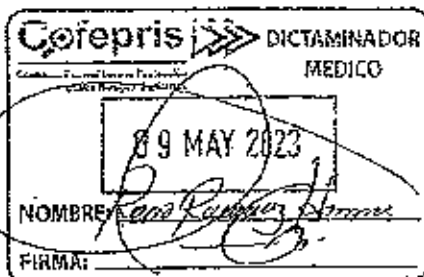
Nplate 250 microgramos, polvo para solución inyectable
Nplate 500 microgramos, polvo para solución inyectable
Romiplostim

Lea todo el instructivo detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este instructivo, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermera.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermera, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este instructivo. Ver sección 4.

Contenido del instructivo

1. Qué es Nplate y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nplate
3. Cómo usar Nplate
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nplate
6. Contenido del envase e información adicional



1. Qué es Nplate y para qué se utiliza

El principio activo de Nplate es romiplostim, que es una proteína utilizada para tratar los recuentos bajos de plaquetas en pacientes con trombocitopenia inmune primaria (siglas PTI). La PTI es una enfermedad en la que el sistema inmunitario de su cuerpo destruye sus propias plaquetas. Las plaquetas son las células de la sangre que ayudan a cicatrizar las heridas y forman coágulos de sangre. Los recuentos de plaquetas muy bajos pueden causar hematomas y hemorragias graves.

Nplate se utiliza en pacientes adultos con PTI a los que se les podría o no extirpar el bazo y que han sido previamente tratados con corticosteroides o inmunoglobulinas, cuando estos tratamientos no han funcionado. Nplate también se utiliza para tratar a niños de 1 año o mayores con PTI crónica a los que se les podría o no haber extirpado el bazo y que han sido previamente tratados con corticosteroides o inmunoglobulinas, cuando estos tratamientos no han funcionado.

Nplate funciona estimulando la médula ósea (parte del hueso que genera las células sanguíneas) para que produzca más plaquetas. Esto debería ayudar a evitar los hematomas y las hemorragias relacionadas con la PTI.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

A-12

NPLATE®
PROYECTO DE MARBETE PARA INSTRUCTIVO

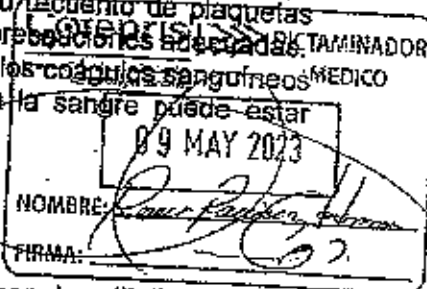
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nplate

No use Nplate

- si es alérgico a romiplostim o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a otros medicamentos producidos mediante tecnología del ADN que utilizan el microorganismo *Escherichia coli* (*E. coli*).

Advertencias y precauciones

- Si deja de tomar Nplate es probable que vuelva a tener un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia). Si deja de tomar Nplate, su recuento de plaquetas tendrá que ser controlado, y su médico le comentará las precauciones adecuadas.
- Si tiene riesgo de aparición de coágulos en la sangre o si los coágulos sanguíneos son frecuentes en su familia. El riesgo de coágulos en la sangre puede estar aumentado también si:
 - tiene problemas en el hígado;
 - es usted una persona anciana (≥ 65 años);
 - está postrado en la cama;
 - tiene cáncer;
 - está tomando píldoras anticonceptivas o terapia hormonal sustitutiva;
 - se ha sometido recientemente a cirugía o ha padecido de una lesión;
 - es obeso (sobrepeso);
 - es fumador.



Consulte a su médico o enfermera antes de empezar a usar Nplate.

Si presenta un recuento de plaquetas muy alto, puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos. Su médico ajustará su dosis de Nplate para asegurarse de que su recuento de plaquetas no sea demasiado alto.

Cambios en la médula ósea (aumento de reticulina y posible fibrosis en la médula ósea)

El uso a largo plazo de Nplate pueda causar cambios en su médula ósea. Estos cambios pueden llevar a que tenga las células de la sangre anormales o que su cuerpo produzca menor número de células sanguíneas. La forma leve de estos cambios en la médula ósea se llama "aumento de reticulina" y se ha observado en los ensayos clínicos de Nplate. Se desconoce si esto podría progresar a una forma más grave llamada "fibrosis". En sus análisis de sangre pueden aparecer señales de cambios en la médula ósea como anomalías. Su médico decidirá si un análisis anormal de sangre significa que se debería hacer un análisis de la médula ósea o si debe interrumpir el tratamiento con Nplate.

Empeoramiento del cáncer de la sangre

Su médico puede decidir realizar una biopsia de la médula ósea si considera que es necesario asegurarse que tiene PTI y no otra enfermedad tal como Síndrome Mielodisplásico (SMD). Si usted padece SMD y recibe Nplate, puede presentar un aumento del recuento de células blásticas y un empeoramiento de SMD hasta progresar a una leucemia mieloide aguda, que es un tipo de cáncer de la sangre.

NPLATE®
PROYECTO DE MARBETE PARA INSTRUCTIVO

7-13

Pérdida de respuesta a romiplostim

Si presenta pérdida de respuesta a romiplostim o imposibilidad de mantener una respuesta de las plaquetas durante el tratamiento con romiplostim, su médico averiguará las razones del porqué, incluyendo si está presentando aumento en las fibras de médula ósea (reticulina) o si ha desarrollado anticuerpos que neutralizan la actividad de romiplostim.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Nplate en niños menores de 1 año.

Uso de Nplate con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Si está también tomando otros medicamentos que evitan la formación de coágulos sanguíneos (tratamiento con anticoagulantes o antiplaquetarios) existe un mayor riesgo de hemorragias. Su médico le comentará este aspecto.

Si está tomando corticosteroides, danazol y/o azatioprina, que los podría estar recibiendo para tratar su PTI, puede que haya que reducir o suprimir su administración al combinarlos con Nplate.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda utilizar Nplate durante el embarazo a menos que su médico se lo indique.

Se desconoce si romiplostim se excreta en la leche humana. No se recomienda utilizar Nplate durante la lactancia. La decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con romiplostim debe tomarse teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el bebé y las ventajas del tratamiento con romiplostim para la paciente.

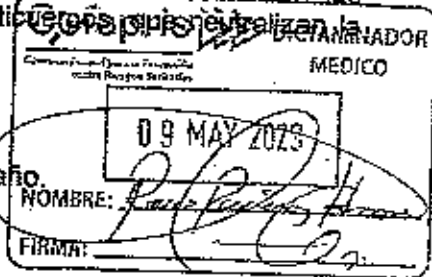
Conducción y uso de máquinas

Consulte a su médico antes de conducir o utilizar máquinas, ya que algunos de los efectos adversos (ej: episodios temporales de mareos) pueden alterar su capacidad para llevar a cabo estas actividades de forma segura.

3. Cómo usar Nplate

Adultos y niños (de 1 a 17 años):

Nplate debe administrarse bajo la supervisión directa de un médico que controle con precisión la cantidad de Nplate administrada.



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

NPLATE®
PROYECTO DE MARBETE PARA INSTRUCTIVO

A-14

Nplate se administra una vez a la semana mediante inyección debajo de la piel (subcutánea).

La dosis inicial es de 1 microgramo de Nplate por kilogramo de peso corporal una vez por semana. Su médico le indicará la cantidad de Nplate que debe utilizar. Nplate debe inyectarse una vez a la semana para el mantenimiento de los recuentos de plaquetas. Su médico le extraerá muestras de sangre regularmente para evaluar de qué manera están respondiendo sus plaquetas y ajustar la dosis si fuera necesario.

Una vez que su recuento de plaquetas esté controlado, su médico seguirá realizándole análisis de sangre de control. Su dosis puede ajustarse más adelante a fin de mantener un control a largo plazo de su recuento de plaquetas.

Niños (de 1 a 17 años): además de ajustar la dosis en base a los recuentos de plaquetas, su doctor también revisará de forma regular su peso para ajustar su dosis.

Si usa más Nplate del que debe

Su médico se asegurará de que usted reciba la cantidad adecuada de Nplate. Si ha recibido más Nplate del que debiera, puede que no presente ningún síntoma físico pero sus niveles de plaquetas en sangre pueden aumentar a niveles muy altos y esto puede aumentar el riesgo de coagulación de la sangre. Por tanto, si su médico sospecha que ha recibido más Nplate del que debiera, se recomienda que sea monitoreado para observar cualquier signo o síntoma de efectos secundarios y que se le administre el tratamiento adecuado de inmediato.

Si usa menos Nplate del que debe

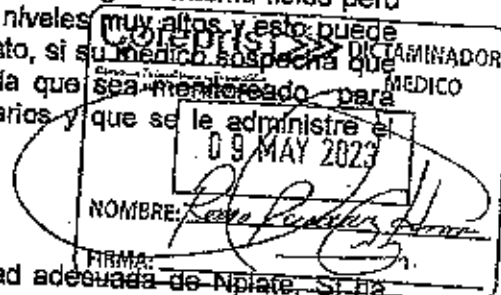
Su médico se asegurará de que usted reciba la cantidad adecuada de Nplate. Si ha recibido menos Nplate del que debe, puede que no presente ningún síntoma físico pero sus niveles de plaquetas en sangre pueden disminuir a niveles bajos y esto puede producir riesgo de sangrado. Por tanto, si su médico sospecha que ha recibido menos Nplate del que debe, se recomienda que sea monitoreado para observar cualquier signo o síntoma de efectos secundarios y que se le administre el tratamiento adecuado de inmediato.

Si olvidó usar Nplate

Si olvida una dosis de Nplate, su médico le indicará cuándo debe recibir la siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Nplate

Si deja de utilizar Nplate, es probable que vuelva a presentar un recuento de plaquetas bajo (trombocitopenia). Su médico decidirá si debe dejar de tomar Nplate.



A-15

NPLATE®
PROYECTO DE MARBETE PARA INSTRUCTIVO

4. Posibles efectos adversos

A) Igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos adversos en adultos con PTI

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza;
- reacción alérgica;
- infección de la vía respiratoria superior.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- alteración en la médula ósea, incluyendo aumento de las fibras de la médula ósea (reticulina);
- dificultad para conciliar el sueño (insomnio);
- mareos;
- hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies (parestesia);
- migraña;
- enrojecimiento de la piel (rubor);
- coágulo de sangre en una arteria del pulmón (embolia pulmonar);
- náuseas;
- diarrea;
- dolor abdominal;
- Indigestión (dispepsia);
- estreñimiento;
- picazón en la piel (prurito);
- sangrado debajo de la piel (equimosis);
- hematomas (contusión);
- erupción cutánea;
- dolor en la articulación (artralgia);
- dolor muscular o debilidad (mialgia);
- dolor en manos y pies;
- espasmo muscular;
- dolor de espalda;
- dolor de huesos;
- cansancio (fatiga);
- reacción en el lugar de la inyección;
- hinchazón en manos y pies (edema periférico);
- síntomas similares a la gripe (enfermedad semejante a la influenzae);
- dolor;
- debilidad (astenia);
- fiebre (pirexia);
- escalofríos;
- contusión;
- hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar (angioedema);
- gastroenteritis;



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

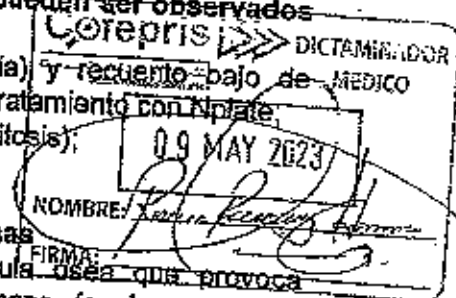
NPLATE® PROYECTO DE MARBETE PARA INSTRUCTIVO

9-16

- palpitaciones;
- inflamación de los senos paranasales (sinusitis);
- inflamación de las vías que llevan el aire a los pulmones (bronquitis).

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas (pueden ser observados en análisis de sangre u orina)

- recuento bajo de plaquetas en sangre (trombocitopenia) y recuento bajo de plaquetas en sangre (trombocitopenia) tras interrumpir el tratamiento con Nplate;
- recuento de plaquetas más elevado de lo normal (trombocitosis);
- anemia.



Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- insuficiencia de la médula ósea; trastorno de la médula ósea que provoca cicatrización (mielofibrosis); aumento del tamaño del bazo (esplenomegalia); sangrado de la vagina (hemorragia vaginal); sangrado en el recto (hemorragia rectal); sangrado de la boca (hemorragia bucal); sangrado en el lugar de la inyección (hemorragia en el lugar de la inyección);
- ataque al corazón (infarto de miocardio); aumento de la frecuencia cardíaca;
- mareo o sensación giratoria (vértigo);
- problemas con los ojos incluyendo: sangrado en los ojos (hemorragia conjuntival); dificultad para enfocar o visión borrosa (trastorno de acomodación visual); papiloedema o trastorno de los ojos; ceguera; picazón en los ojos (prurito ocular); aumento de lágrimas (aumento del lagrimeo); o alteraciones visuales;
- problemas con el sistema digestivo incluyendo: vómitos; mal aliento (halitosis); dificultad para tragar (disfagia); indigestión o acidez gástrica (trastorno de reflujo gastroesofágico); sangre en las heces (hematoquecia); malestar estomacal; úlceras en la boca o ampollas en la boca (estomatitis); dientes decolorados (decoloración dental);
- pérdida de peso; aumento de peso; intolerancia al alcohol; pérdida de apetito (anorexia o disminución de apetito); deshidratación;
- sensación general de malestar (malestar); dolor en el pecho; irritabilidad; hinchazón de la cara (edema facial); sensación de calor; aumento de la temperatura corporal; sensación nerviosa;
- gripe; infección localizada; inflamación de las fosas de la nariz y la garganta (nasofaringitis);
- problemas en la nariz y la garganta incluyendo: tos; secreción nasal (rinorrea); garganta seca; falta de aliento o dificultad en respirar (disnea); congestión nasal; dolor al respirar (respiración dolorosa);
- articulaciones hinchadas doloridas, causadas por el ácido úrico (producto de degradación de los alimentos) (gota);
- rigidez muscular; debilidad muscular; dolor de hombros; contracciones musculares;
- problemas con el sistema nervioso incluyendo contracciones musculares involuntarias (clonus); sentido del gusto distorsionado (disgeusia); disminución del sentido del gusto (hipogeusia); sensación de disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia); alteraciones en las funciones nerviosas en brazos y piernas (neuropatía periférica); coágulo sanguíneo en el seno transversal (trombosis de seno transversal);

NPLATE®
PROYECTO DE MARBETE PARA INSTRUCTIVO

9-17

- depresión; sueños anormales;
- pérdida de cabello (alopecia); sensibilidad a la luz (reacción de fotosensibilidad); acné; reacción alérgica en la piel por el contacto de alérgenos (dermatitis de contacto); manifestaciones de la piel con erupción y ampollas (eczema); piel seca; enrojecimiento de la piel (eritema); descamación grave o erupción descamativa (erupción exfoliativa); crecimiento anormal del pelo; engrosamiento y picazón de la piel por rascarse repetidamente (prurigo); sangrado debajo de la superficie de la piel o moretones debajo de la piel (púrpura); erupción de la piel con picazón (erupción papular); erupción de la piel con picor (erupción pruriginosa); erupción con picazón generalizada (urticaria); protuberancia en la piel (nódulo en la piel); olor anormal de la piel (olor anormal de la piel);
- problemas con la circulación incluyendo coágulos sanguíneos en la vena del hígado (trombosis venosa portal); trombosis venosa profunda; presión sanguínea baja (hipotensión); aumento de la presión sanguínea; bloqueo de un vaso sanguíneo (embolismo periférico); flujo sanguíneo reducido en las manos, tobillos o pies (isquemia periférica); hinchazón y coagulación en una vena, que puede ser extremadamente blanda al tacto (flebitis o tromboflebitis superficial); coagulación sanguínea (trombosis);
- una alteración rara caracterizada por periodos de dolor con quemazón, enrojecimiento y calor en los pies y manos (eritromelalgia).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas (pueden ser observados en análisis de sangre u orina)

- un tipo raro de anemia en la cual las células rojas de la sangre, las células blancas de la sangre y las plaquetas están reducidas en número (anemia aplásica);
- aumento del recuento de las células blancas de la sangre (leucocitosis);
- exceso en la producción de plaquetas (trombocitaemia); aumento en el recuento de plaquetas; recuento anormal de las células de la sangre que previenen las hemorragias (recuento de plaquetas anormal);
- alteraciones en algunos análisis de la sangre (aumento de la lactato deshidrogenasa de la sangre);
- aumento de las células blancas de la sangre (mieloma múltiple);
- o cáncer de las células blancas de la sangre (mieloma múltiple);
- proteínas en la orina.

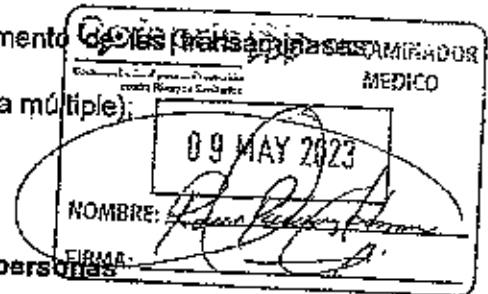
Posibles efectos adversos en niños con PTI

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- infección de la vía respiratoria superior;
- dolor en la boca y en la garganta (dolor orofaríngeo);
- picazón, secreción nasal o nariz tapada (rinitis);
- tos;
- dolor en la parte alta del abdomen;
- diarrea;
- erupción;
- fiebre (pirexia);
- hematoma (contusión).

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- gastroenteritis;



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

9-18

NPLATE®
PROYECTO DE MARBETE PARA INSTRUCTIVO

- dolor de garganta e incomodidad al tragar (faringitis);
- inflamación de los ojos (conjuntivitis);
- infección en el oído;
- inflamación de los senos paranasales (sinusitis);
- hinchazón en las extremidades / manos / pies;
- hemorragia debajo de la superficie de la piel o hematomas debajo de la piel (púrpura);
- erupción con picazón (urticaria).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- recuento de plaquetas más alto de lo normal (trombocitosis).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermera, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este instructivo. También puede comunicarlos directamente (ver detalles más abajo). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nplate

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en refrigeración (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el empaque original para protegerlo de la luz.

Cuando se conserve en el empaque original, este medicamento puede estar fuera del refrigerador durante un período máximo de 30 días a temperatura ambiente (hasta 25°C).

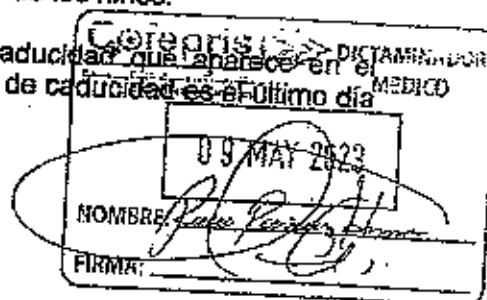
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nplate

El principio activo es romiplostim.

Cada vial de Nplate 250 microgramos, el polvo para solución inyectable contiene un total de 375 microgramos de romiplostim. Se ha añadido un volumen adicional



NPLATE®
PROYECTO DE MARBETE PARA INSTRUCTIVO

9-19

en cada vial para asegurar que se pueden administrar 250 microgramos de romiplostim. Tras la disolución, un volumen de producto final de 0.5 mL de solución contiene 250 microgramos de romiplostim (500 microgramos/mL).

En cada vial de Nplate de 500 microgramos, el polvo para solución inyectable contiene un total de 625 microgramos de romiplostim. Se ha añadido un volumen adicional en cada vial para asegurar que se pueden administrar 500 microgramos de romiplostim. Tras la disolución, un volumen de producto final de 1 mL de solución contiene 500 microgramos de romiplostim (500 microgramos/mL).

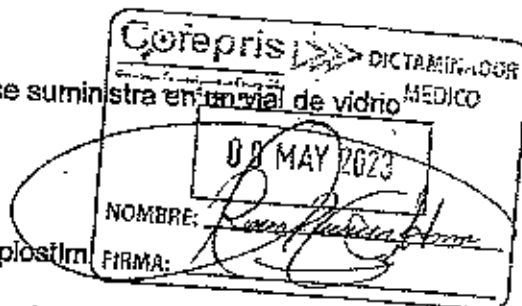
Los demás componentes son manitol (E421), sacarosa, L-histidina, ácido clorhídrico (para ajuste del pH) y polisorbato 20.

Aspecto del producto y contenido del envase

Nplate es un polvo blanco para solución inyectable que se suministra en un vial de vidrio de una dosis única.

Cada envase contiene 1 vial de

- Presentación de 250 mcg/0.5 mL: 375 mcg de romiplostim
 - Presentación de 500 mcg/1 mL: 625 mcg de romiplostim
- Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.



Esta Información está destinada únicamente a profesionales de la salud:

Reconstitución:

Nplate es un producto estéril pero sin conservadores y está indicado para un solo uso. Nplate se debe reconstituir siguiendo las recomendaciones de buena práctica aséptica.

- **Nplate 250 microgramos polvo para solución inyectable** se debe reconstituir con 0.72 mL de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen final de 0.5 mL. En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 250 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del vial).
- **Nplate 500 microgramos polvo para solución inyectable** se debe reconstituir con 1.2 mL de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen final de 1 mL. En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 500 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del vial).

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

NPLATE®
PROYECTO DE MARBETE PARA INSTRUCTIVO

9-20

Contenido del vial:

Vial de un solo uso de Nplate	Contenido total de romiplostim en el vial		Volumen de agua estéril para preparaciones inyectables		Volumen producto final y	Concentración final
250 mcg	375 mcg	+	0.72 mL	=	250 mcg en 0.50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	+	1.20 mL	=	500 mcg en 1.00 mL	500 mcg/mL

Solo se debe utilizar agua estéril para preparaciones inyectables para reconstituir el medicamento. No deben utilizarse soluciones de cloruro sódico o agua bacteriostática para reconstituir el medicamento.

el agua para preparaciones inyectables debe inyectarse en el vial. Durante la disolución, debe realizarse un movimiento circular suave e invertir el contenido del vial. No hay que sacudir ni agitar vigorosamente el vial. Por lo general, se tarda menos de 2 minutos en realizar la disolución de Nplate. Inspeccionar visualmente la solución en busca de partículas o decoloraciones antes de su administración. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora y no debe administrarse si se observan partículas y/o decoloración.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar de forma inmediata. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a 25°C o 24 horas en el refrigerador (entre 2°C y 8°C), protegido de la luz.

La eliminación del medicamento no utilizado o materiales de desperdicio, se realizará de acuerdo con la normativa local.

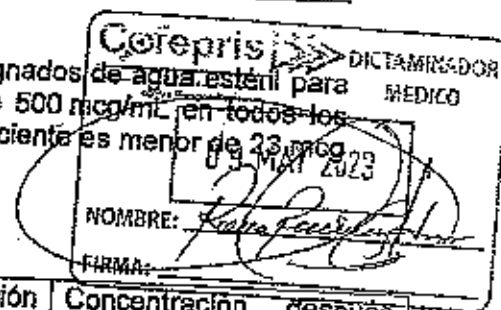
Dilución (se requiere cuando el cálculo de la dosis individual del paciente es menor a 23 mcg).

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes designados de agua estéril para preparaciones inyectables resulta en una concentración de 500 mcg/mL en todos los tamaños de viales. Si el cálculo de la dosis individual del paciente es menor de 23 mcg (ver tabla abajo).

Gufas de dilución:

Vial de un solo uso de Nplate	Añadir este volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9 %) estéril y sin conservantes al vial reconstituido	Concentración después de la dilución
250 mcg	2.25 mL	125 mcg/mL
500 mcg	3.75 mL	125 mcg/mL

La solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) estéril y sin conservantes solo se debe utilizar para dilución. No se debe utilizar para la dilución dextrosa (5%) en



A-21

NPLATE®
PROYECTO DE MARBETE PARA INSTRUCTIVO

agua o agua estéril para preparaciones inyectables. No se ha probado ningún otro diluyente.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento diluido se debe usar de forma inmediata. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 4 horas a 25°C en las jeringas desechables o 4 horas en los viales originales en el refrigerador (entre 2°C - 8°C), protegido de la luz.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica

Manténgase fuera del alcance de los niños

No administre a menores de 1 año

No se use durante el embarazo y la lactancia

Reporte cualquier sospecha de reacción adversa al correo:

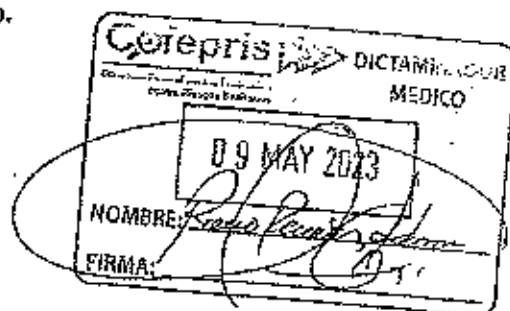
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o farmacovigilanciamx@amgen.com

NOMBRE Y DIRECCIÓN DE LABORATORIO

Representante legal:

Amgen México, S.A. de C.V.

Av. Vasco de Quiroga No. 3000, piso 4, Col. Santa Fe,
C.P. 01210, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

A-22

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Nplate®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

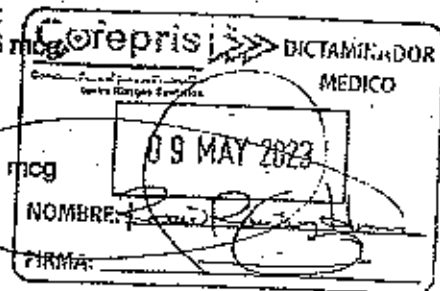
Romiplostim

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Nplate es un polvo blanco, estéril, liofilizado, para reconstitución, libre de conservadores y su administración es vía subcutánea.

El frasco ampula de 250 mcg con polvo liofilizado contiene:
Romiplostim..... 375 mcg
Excipiente cbp.

El frasco ampula de 500 mcg con polvo liofilizado contiene:
Romiplostim..... 625 mcg
Excipiente cbp.



4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Adultos:

Nplate está indicado para el tratamiento de la Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI) en pacientes adultos que sean refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticoesteroides, inmunoglobulinas).

Pedriátricos:

Nplate está indicado para el tratamiento de la Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI) crónica en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad que sean refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticoesteroides, inmunoglobulinas).

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Anti-hemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos.
Código ATC: B02BX04

Mecanismo de acción

Romiplostim, es una proteína de fusión Fc-peptido (cuerpo peptídico) que señala y activa las rutas de transcripción intracelular a través del receptor de la TPO (*trombopoietina*) (también conocido como c-Mpl) para incrementar la producción de plaquetas. La molécula del cuerpo peptídico está compuesta por un dominio Fc de inmunoglobulina humana IgG1, con cada sub-unidad de cadena simple unida mediante enlace covalente en el extremo C-terminal a una cadena peptídica que contiene 2 dominios de unión al receptor de la TPO.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

A-23

No existe homología de secuencia de aminoácidos entre romiplostim y la TPO endógena. En estudios clínicos y preclínicos ningún anticuerpo anti-romiplostim reaccionó de forma cruzada con la TPO endógena.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de romiplostim han sido evaluadas durante 3 años de tratamiento continuo. En los estudios clínicos, el tratamiento con romiplostim produjo incrementos en el recuento plaquetario dependientes de la dosis. El tiempo para alcanzar el efecto máximo sobre el recuento plaquetario es de aproximadamente 10 a 14 días y es independiente de la dosis. Tras una dosis única subcutánea de romiplostim entre 1 y 10 mcg/kg en pacientes con PTI, el recuento máximo de plaquetas fue de 1.3 a 14.9 veces superior al recuento de plaquetas de la situación basal tras un periodo de dos a tres semanas y la respuesta fue variable entre pacientes. En la mayoría de los pacientes con PTI que recibieron 6 dosis semanales de romiplostim de 1 o 3 mcg/kg los recuentos plaquetarios estuvieron en el rango de 50 a 450 x 10⁹/L. De los 271 pacientes que recibieron romiplostim en los estudios clínicos sobre PTI, 55 (20%) tenían 65 o más años de edad y 27 (10%) eran mayores de 75 años. No se han observado diferencias de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada o más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

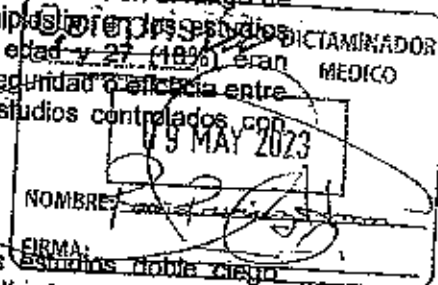
Resultados de estudios pivotaes controlados con placebo

Se evaluó la seguridad y eficacia de romiplostim en dos estudios doble ciego controlados con placebo, en adultos con PTI que habían finalizado como mínimo un tratamiento antes de su entrada en el estudio y que son representativos de la totalidad del espectro de dichos pacientes.

En el estudio S1 (20030212) se evaluaron pacientes no esplenectomizados y que habían presentado una respuesta insuficiente o intolerancia a los tratamientos previos. Los pacientes habían sido diagnosticados con PTI durante una mediana de 2.1 años (intervalo de 0.1 a 31.6) antes del momento de su inclusión en el estudio. Los pacientes han recibido una mediana de 3 (intervalo, de 1 a 7) tratamientos para la PTI antes de su inclusión en el estudio. Los tratamientos previos incluyeron corticosteroides (el 90% de los pacientes), inmunoglobulinas (76%), rituximab (29%), terapias citotóxicas (21%), danazol (11%) y azatioprina (5%). Los pacientes tenían una mediana de recuento plaquetario de 19 x 10⁹/L en el momento de su inclusión en el estudio.

En el estudio S2 (20030105) se evaluaron pacientes esplenectomizados y que seguían teniendo trombocitopenia. Los pacientes habían sido diagnosticados con PTI durante una mediana de 8 años (intervalo de 0.6 a 44.8) antes del momento de su inclusión en el estudio. Además de esplenectomía, los pacientes habían recibido una mediana de seis (intervalo, de 3 a 10) tratamientos para la PTI antes de su inclusión en el estudio. Los tratamientos previos incluyeron corticosteroides (98% de los pacientes), inmunoglobulinas (97%), rituximab (71%), danazol (37%), terapias citotóxicas (68%) y azatioprina (24%). Los pacientes tenían una mediana de recuento plaquetario de 14 x 10⁹/L en el momento de su inclusión en el estudio.

Ambos estudios se diseñaron de manera similar. Los pacientes (≥ 18 años) fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir una dosis de inicio de romiplostim de 1 mcg/kg o placebo. Los pacientes recibieron una única inyección subcutánea semanal durante 24 semanas. Las dosis se ajustaron para mantener los



NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

A-24

recuentos plaquetarios (de 50 a 200 $\times 10^9/L$). En ambos estudios, se determinó la eficacia como un aumento de la proporción de pacientes que conseguía una respuesta plaquetaria duradera. La mediana de la dosis promedio semanal para los pacientes esplenectomizados fue de 3 mcg/kg y para los pacientes no esplenectomizados de 2 mcg/kg.

En ambos estudios, una proporción significativamente superior de pacientes que recibían romiplostim alcanzó una respuesta plaquetaria duradera en comparación con los pacientes que recibían placebo. Después de las cuatro primeras semanas del estudio, entre un 50% y un 70% de los pacientes con romiplostim mantuvo los recuentos plaquetarios $\geq 50 \times 10^9/L$ durante el periodo de seis meses de tratamiento en los estudios controlados con placebo. En el grupo de placebo, entre el 0% y el 7% de los pacientes fueron capaces de alcanzar una respuesta en el recuento plaquetario durante los seis meses de tratamiento. A continuación se presenta un resumen de las variables principales de eficacia.

Resumen de los resultados principales de eficacia de los estudios controlados con placebo

	Estudio 1 Pacientes no esplenectomizados		Estudio 2 Pacientes esplenectomizados		Estudio 3 Pacientes combinados	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
No. (%) pacientes con respuesta plaquetaria duradera*	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(IC 95%)	(46%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
valor de p	< 0.0001		< 0.0013		< 0.0001	
No. (%) pacientes con respuesta plaquetaria global*	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(IC 95%)	(74%, 96%)	(3%, 35%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
valor de p	< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001	
Promedio en el no. de semanas con respuesta plaquetaria*	15	1	12	0	14	1
(DE)	3.5	7.5	7.8	0.5	7.8	2.5
valor de p	< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001	
No. (%) pacientes que requirieron terapia de rescate*	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(IC 95%)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
valor de p	0.001		0.0175		< 0.0001	
No. (%) pacientes con respuesta plaquetaria duradera con dosis estable*	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(IC 95%)	(36%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 6%)
valor de p	0.0001		0.0046		< 0.0001	

COPIA
 09 MAY 2013
 NOMBRE: [Firma]
 FIRMAS 1 y 2
 COMBINADOS
 DICTAMINADOR
 MEDICO

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

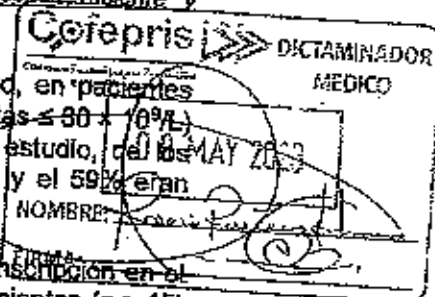
NPLATE® INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

A-25

- * La respuesta plaquetaria duradera se definió como conteo plaquetario semanal $\geq 50 \times 10^9/L$ por 6 o más veces para las semanas 18 a 25 del estudio en ausencia de terapias de rescate en cualquier momento del período de tratamiento.
- * Respuesta plaquetaria global se definió como lograr respuestas plaquetarias duraderas o transitorias. La respuesta plaquetaria transitoria se definió como recuento plaquetario semanal $\geq 50 \times 10^9/L$ por 4 o más veces durante las semanas 2 a 25 del estudio, pero sin respuesta plaquetaria duradera. El paciente puede no tener una respuesta semanal dentro de las 8 semanas posteriores a la administración de cualquier medicación de rescate.
- * El número de semanas con respuesta plaquetaria se definió como el número de semanas con recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$ durante las semanas 2 a 25 del estudio. El paciente puede no tener una respuesta semanal dentro de las 8 semanas posteriores a la administración de medicación de rescate.
- * Terapia de rescate es definida como cualquier terapia administrada para incrementar el recuento plaquetario. Los pacientes que requirieron de medicación de rescate no fueron considerados para la respuesta plaquetaria duradera. Las terapias de rescate permitidas en el estudio fueron IGIV, transfusiones plaquetarias, inmunoglobulina anti-D y corticosteroides.
- * La dosis estable se definió como la dosis mantenida entre $\pm 1 \text{ mcg/kg}$ durante por lo menos 8 semanas de tratamiento.

Resultados de los estudios en pacientes adultos con PTI de diagnóstico reciente y persistente

El estudio S3 (20080435) fue un estudio abierto, de un solo brazo, en pacientes adultos que tuvieron una respuesta insuficiente (recuento de plaquetas $\leq 50 \times 10^9/L$) a la terapia de primera línea. Se inscribieron 75 pacientes en el estudio, del 18 MAY 2003, cuyas la mediana de edad era de 39 años (intervalo de 19 a 85) y el 59% eran mujeres.



La mediana de tiempo transcurrido entre el diagnóstico de PTI y la inscripción en el estudio fue de 2.2 meses (intervalo de 0.1 a 6.6). El 60% de los pacientes ($n = 45$) tuvo una duración de la PTI < 3 meses, y el 40% ($n = 30$) tuvo una duración de la PTI > 3 meses. La mediana del recuento de plaquetas en el momento de la selección fue de $20 \times 10^9/L$. Los tratamientos previos para la PTI incluían corticosteroides, inmunoglobulinas e inmunoglobulinas anti-D. Se permitió que los pacientes que ya recibían tratamiento médico para la PTI con una posología constante siguieran recibiendo esos tratamientos durante todo el estudio. Se permitieron tratamientos de rescate (es decir, corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, transfusiones de plaquetas, inmunoglobulina anti-D, dapsona, danazol y azatioprina).

Los pacientes recibieron una inyección subcutánea semanal de romiplostim durante un período de tratamiento de 12 meses, con ajustes individuales de la dosis para mantener los recuentos de plaquetas (entre $50 \times 10^9/L$ y $200 \times 10^9/L$). Durante el estudio, la mediana de la dosis semanal de romiplostim fue de 3 mcg/kg (percentil 25 a 75: entre 2 y 4 mcg/kg).

De los 75 pacientes inscritos en el estudio 20080435, 70 (el 93%) tuvieron una respuesta plaquetaria $\geq 50 \times 10^9/L$ durante el período de tratamiento de 12 meses. La media de meses con respuesta plaquetaria durante el período de tratamiento de 12 meses fue de 9.2 (IC del 95%: 8.3; 10.1) meses; la mediana fue de 11 (IC del 95%: 10; 11) meses. La estimación de Kaplan-Meier de la mediana de tiempo hasta la primera respuesta plaquetaria fue de 2.1 semanas (IC del 95%: 1.1; 3.0). Veinticuatro pacientes (32%) tuvieron una remisión sostenida sin tratamiento, definida como el mantenimiento de cada recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante, al menos, 6 meses en ausencia de romiplostim y cualquier medicamento para la PTI (concomitante o de rescate); la mediana del tiempo hasta el inicio del mantenimiento de cada recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante, al menos, 6 meses fue de 27 semanas (intervalo de 6 a 57).

En un análisis integrado de eficacia, de los pacientes que habían participado en 9 estudios de PTI (incluido el estudio S3), se incluyeron 277 pacientes adultos con

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

A-26

PTI de ≤ 12 meses de duración y que habían recibido, al menos, una dosis de romiplostim. De los 277 pacientes tratados con romiplostim, 140 pacientes tenían PTI de reciente diagnóstico (duración de la PTI < 3 meses) y 137 pacientes tenían PTI persistente (duración de la PTI de ≥ 3 a ≤ 12 meses). El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta plaquetaria duradera, que se define como al menos 6 recuentos de plaquetas semanales $\geq 50 \times 10^9/L$ durante las semanas 18 a 25 del tratamiento, fue del 50% (IC del 95%: del 41.4% al 58.6%) para los 140 pacientes con PTI de reciente diagnóstico, y del 55% (IC del 95%: del 46.7% al 64.0%) para los 137 pacientes con PTI persistente. La mediana (Q1, Q3) del porcentaje de tiempo con respuesta plaquetaria $\geq 50 \times 10^9/L$ fue del 100.0% (70.3%; 100.0%) entre los pacientes con PTI de reciente diagnóstico y del 93.5% (72.2%; 100.0%) entre los pacientes con PTI persistente, respectivamente. Además, el porcentaje de pacientes que necesitaron medicación de rescate fue del 47.4% entre los pacientes con PTI de reciente diagnóstico y del 44.9% entre los pacientes con PTI persistente.

Resultados de estudios comparados con el estándar de tratamiento (SOC - Standard of Care, por sus siglas en inglés) en pacientes no esplenectomizados

El estudio S4 (20060131) fue un estudio abierto, aleatorizado de 52 semanas, en pacientes adultos que recibieron romiplostim o terapia estándar (SOC). Los pacientes habían sido diagnosticados con PTI durante una mediana de 2 años (intervalo de 0.01 a 44.2) antes del momento de su inclusión en el estudio. Este estudio evaluó pacientes no esplenectomizados con PTI y recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$. Romiplostim fue administrado a 157 pacientes por vía subcutánea (SC), con una inyección semanal, comenzando a una dosis de 3 mcg/kg, y ajustada durante todo el estudio dentro de un rango de 1 a 10 mcg/kg, para mantener el recuento plaquetario entre 50 y $200 \times 10^9/L$. 77 pacientes recibieron SOC, de acuerdo con el estándar de la práctica habitual o las guías terapéuticas.

La tasa de incidencia global de esplenectomía en pacientes fue del 8.9% (14 de 157 pacientes) en el grupo de romiplostim comparado con 36.4% (28 de 77 pacientes) en el grupo de SOC, con una razón de momios (romiplostim versus SOC) de 0.17 (95% IC 0.08; 0.35).

La incidencia global de pacientes con fracaso al tratamiento fue del 11.5% (18 de 157 pacientes) en el grupo de romiplostim comparado con 29.9% (23 de 77 pacientes) en el grupo de SOC, con una razón de momios (romiplostim versus SOC) de 0.31 (95% IC: 0.15, 0.61).

De los 157 pacientes aleatorizados en el grupo de romiplostim, tres pacientes no recibieron romiplostim. Entre los 154 pacientes que recibieron romiplostim, la mediana total de exposición a romiplostim fue 52.0 semanas y en un rango de 2 a 53 semanas. La dosis semanal más frecuentemente utilizada fue de 3 a 5 mcg/kg (percentil 25 a 75 respectivamente; mediana 3 mcg/kg).

De los 77 pacientes aleatorizados en el grupo de SOC, dos pacientes no recibieron terapia estándar alguna. Entre los 75 pacientes que recibieron al menos una dosis de SOC, la mediana total de exposición fue 51 semanas y en un rango de 0.4 a 52 semanas.

ANEXOS

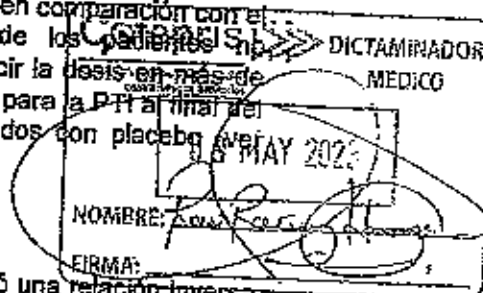
Reducción de los tratamientos médicos concomitantes permitidos en la PTI **DIVISIÓN DE CONTRATOS**

En ambos estudios controlados con placebo, doble ciego, se permitió que los pacientes adultos que ya recibían tratamientos médicos para la PTI con una pauta

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

A-27

constante de dosificación, continuaran recibiendo dichos tratamientos durante todo el estudio (corticosteroides, danazol y/o azatioprina). Veintún pacientes no esplenectomizados y 18 pacientes esplenectomizados recibieron tratamientos médicos para la PTI durante el estudio (principalmente corticosteroides) al inicio del estudio. Todos (100%) los pacientes esplenectomizados que recibieron romiplostim pudieron reducir la dosis en más de un 25% o interrumpir los tratamientos médicos concomitantes para la PTI al final del periodo del tratamiento, en comparación con el 17% de los pacientes tratados con placebo. El 73% de los pacientes no esplenectomizados que recibieron romiplostim pudieron reducir la dosis en más de un 25% o interrumpir los tratamientos médicos concomitantes para la PTI al final del estudio, en comparación con el 50% de los pacientes tratados con placebo (ver sección interacciones medicamentosas y de otro género).



Acontecimientos hemorrágicos

Durante todo el desarrollo clínico en PTI en adultos se observó una relación inversa entre los acontecimientos hemorrágicos y los recuentos plaquetarios. Todos los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos (grado ≥ 3) se produjeron con recuentos plaquetarios $< 30 \times 10^9/L$. Los acontecimientos hemorrágicos de grado ≥ 2 se produjeron con recuentos plaquetarios $< 50 \times 10^9/L$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de acontecimientos hemorrágicos entre los pacientes tratados con romiplostim y los tratados con placebo.

En los dos estudios controlados con placebo, 9 pacientes adultos presentaron un acontecimiento hemorrágico que fue considerado grave (5 [6.0%] romiplostim, 4 [9.8%] placebo; Razón de momios [romiplostim/placebo] = 0.59; 95% IC = (0.15; 2.31)). El 15% de los pacientes tratados con romiplostim y el 34% de los pacientes tratados con placebo presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 2 o superior (Razón de momios; [romiplostim/placebo] = 0.35; 95% IC = (0.14, 0.85)).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de romiplostim se evaluó en dos estudios doble ciego controlados con placebo. El estudio S5 (20080279) fue un estudio fase 3 con 24 semanas de tratamiento con romiplostim y el estudio S6 (20060195) fue un estudio fase 1/2 con 12 semanas de tratamiento con romiplostim (hasta 16 semanas para respondedores elegibles que entraron en un periodo de evaluación farmacocinética de 4 semanas).

Ambos estudios incluyeron sujetos pediátricos (≥ 1 año a < 18 años) con trombocitopenia por PTI (definido por una media de 2 recuentos plaquetarios $\leq 30 \times 10^9/L$ y ningún recuento $> 35 \times 10^9/L$ en ambos estudios), independientemente del estado de esplenectomía.

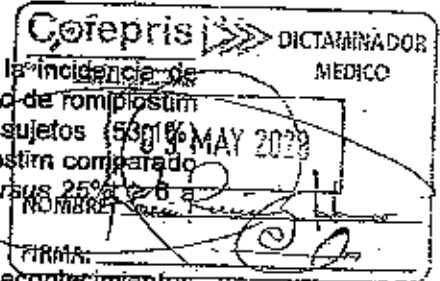
En el estudio S5, 62 sujetos se incluyeron en una proporción 2:1 para recibir romiplostim (n = 42) o placebo (n = 20) y se estratificaron en 3 cohortes por edad. La dosis inicial de romiplostim fue de 1 mcg/kg y se ajustaron para mantener los recuentos plaquetarios (50 a $200 \times 10^9/L$). La dosis semanal utilizada de manera más frecuente fue 3 a 10 mcg/kg y la dosis máxima permitida en el estudio fue 10 mcg/kg. Los pacientes recibieron una única inyección subcutánea semanal durante 24 semanas. De los 62 sujetos, 48 presentaban PTI > 12 meses de duración (32 sujetos recibieron romiplostim y 16 sujetos recibieron placebo).

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

4-28

El criterio de evaluación primario fue la incidencia de respuesta duradera, definida como el alcanza del recuento plaquetario de $\geq 50 \times 10^9/L$ durante al menos 6 semanas de la semana 18 hasta la semana 26 de tratamiento. En general, una mayor proporción significativa de sujetos en el grupo de romiplostim alcanzó el criterio de evaluación primario en comparación con los sujetos en el grupo de placebo ($p = 0.0018$). Un total de 22 sujetos (52%) tuvieron una respuesta plaquetaria duradera en el grupo de romiplostim comparado con 2 sujetos (10%) en el grupo placebo: ≥ 1 a < 6 años 38% versus 25%; ≥ 6 a < 12 años 56% versus 11%; ≥ 12 a < 18 años 55% versus 0%.

En el subgrupo de sujetos con una PTI > 12 meses de duración, la incidencia de respuesta duradera fue también significativamente mayor en el grupo de romiplostim comparado con el grupo placebo ($p = 0.0022$). Un total de 17 sujetos (53%) tuvieron una respuesta plaquetaria duradera en el grupo de romiplostim comparado con 1 sujeto (6.3%) en el grupo placebo: ≥ 1 a < 6 años 28.6% versus 25%; ≥ 6 a < 12 años 63.6% versus 0%; ≥ 12 a < 18 años 57.1% versus 0%.



El episodio de sangrado compuesto se definió como los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos o el uso de una medicación de rescate para prevenir un acontecimiento hemorrágico clínicamente significativo desde la semana 2 a la 25 del período de tratamiento. Un acontecimiento hemorrágico clínicamente significativo se definió como un acontecimiento hemorrágico grado ≥ 2 de acuerdo con el *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* versión 3.0. La media (DE) del número de episodios hemorrágicos fue 1.9 (4.2) para el grupo de romiplostim y 4.0 (6.9) para el grupo placebo con una mediana (Q1, Q3) de acontecimientos de sangrado de 0.0 (0, 2) para el grupo de romiplostim y 0.5 (0, 4.5) en el grupo de placebo. En los subgrupos de sujetos con PTI > 12 meses de duración, la media del número de episodios hemorrágicos fue 2.1 (4.7) para el grupo de romiplostim y 4.2 (7.5) para el grupo de placebo con una mediana (Q1, Q3) de sangrados de 0.0 (0, 2) para el grupo de romiplostim y 0.0 (0, 4) en el grupo de placebo. Debido a que las pruebas estadísticas de la incidencia del uso de medicación de rescate no arrojaron resultados significativos, no se realizaron pruebas estadísticas para la variable de número de episodios hemorrágicos compuestos.

En el estudio S6, 22 sujetos se incluyeron en una proporción 3:1 para recibir romiplostim ($n = 17$) o placebo ($n = 5$). Las dosis se aumentaron en incrementos de 2 mcg/kg cada 2 semanas y el objetivo del recuento plaquetario fue $\geq 50 \times 10^9/L$. El tratamiento con romiplostim resultó en una incidencia estadísticamente significativamente mayor de respuesta plaquetaria en comparación con placebo ($p = 0.0008$). De esos 22 sujetos, 17 presentaban PTI > 12 meses de duración (14 sujetos recibieron romiplostim y 3 sujetos recibieron placebo). El tratamiento con romiplostim resultó estadísticamente significativo con una mayor incidencia de respuesta plaquetaria comparado con placebo ($p = 0.0147$).

A los sujetos pediátricos que habían completado previamente el estudio con romiplostim (incluyendo el estudio S5) se les permitió participar en el estudio S7 (20080340), un estudio abierto de extensión que evaluaba la seguridad y la eficacia a largo plazo de la administración de romiplostim en sujetos pediátricos con PTI trombocitopénicos.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Un total de 66 sujetos se reclutaron en este estudio, incluyendo 54 sujetos (82%) que habían completado el estudio S5. De estos, 65 sujetos (98.5%) recibieron al menos 1 dosis de romiplostim. La mediana (Q1, Q3) de duración del tratamiento fue

A-29

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

de 135.0 semanas (95.0 semanas, 184.0 semanas). La mediana (Q1, Q3) de la dosis promedio semanal fue 4.82 mcg/kg (1.88 mcg/kg, 8.79 mcg/kg). La mediana (Q1, Q3) de la dosis más frecuente recibida por sujetos durante el periodo de tratamiento fue 5.0 mcg/kg (1.0 mcg/kg, 10.0 mcg/kg). De los 66 sujetos incluidos en el estudio, 63 sujetos tenían PTI > 12 meses de duración. Todos los 63 sujetos recibieron al menos 1 dosis de romiplostim. La mediana (Q1, Q3) de duración del tratamiento fue de 138.0 semanas (91.1 semanas, 186.0 semanas). La mediana (Q1, Q3) de la dosis promedio semanal fue de 4.82 mcg/kg (1.88 mcg/kg, 8.79 mcg/kg). La mediana (Q1, Q3) de la dosis más frecuente recibida por sujetos durante el periodo de tratamiento fue 5.0 mcg/kg (1.0 mcg/kg, 10.0 mcg/kg).

A lo largo del estudio, la incidencia global en respuesta plaquetaria (1 o más recuentos plaquetarios $\geq 50 \times 10^9/L$ en ausencia de medicación de rescate) fue de 93.8% (n = 61) y fue similar en todos los grupos de edad. En todos los pacientes, la mediana (Q1, Q3) del número de meses con respuesta plaquetaria fue 30.0 meses (13.0 meses, 43.0 meses) y la mediana de tiempo (Q1, Q3) en el estudio fue de 34.0 meses (24.0 meses, 46.0 meses). En todos los sujetos, la mediana (Q1, Q3) del porcentaje de meses con respuesta plaquetaria fue 93.33% (67.57%; 100.00%) y fue similar en todos los grupos de edad.

DICTAMINADOR
MÉDICO

MAY 2008

NOMBRE: *Andrés Felipe Torres*

FIRMA: *[Firma]*

En el subgrupo de sujetos con PTI > 12 meses de duración, la incidencia de sujetos global en respuesta plaquetaria fue 93.7% (n = 59) y fue similar en todos los grupos de edad. En todos los pacientes, la mediana (Q1, Q3) del número de meses con respuesta plaquetaria fue 30.0 meses (13.0 meses; 43.0 meses) y la mediana (Q1, Q3) de tiempo en el estudio fue 35.0 meses (23.0 meses, 47.0 meses). En todos los sujetos, la mediana (Q1, Q3) del porcentaje de meses con respuesta plaquetaria fue 93.33% (67.57%; 100.00%) y fue similar en todos los grupos de edad.

Un total de 31 sujetos (47.7%) utilizaron tratamiento concomitante para la PTI durante el estudio, incluidos 23 sujetos (35.4%) que utilizaron la medicación de rescate y 5 sujetos (7.7%) que utilizaron medicación concomitante para la PTI al inicio. La prevalencia de sujetos con utilización de medicación concomitante para la PTI, mostró una tendencia hacia una reducción durante el curso del estudio: de 30.8% (semanas 1 a 12) a < 20.0% (semanas 13 a 240), y a continuación 0% de la semana 240 al final del estudio.

En el subgrupo de pacientes con PTI > 12 meses de duración, 29 sujetos (46.0%) utilizaron tratamiento concomitante para la PTI durante el estudio, incluidos 21 sujetos (33.3%) que utilizaron medicación de rescate y 5 sujetos (7.9%) que utilizaron medicación concomitante para la PTI al inicio. La prevalencia de sujetos con utilización de medicación concomitante para la PTI mostró una tendencia hacia una reducción durante el curso del estudio: de 31.7% (semanas 1 a 12) a < 20.0% (semanas 13 a 240), y a continuación 0% desde la semana 240, hasta el final del estudio.

La prevalencia de sujetos que utilizaban medicación de rescate mostró una tendencia hacia una reducción durante el curso del estudio: desde 24.6% (semanas 1 a 12) a < 13.0% (semanas 13 a 216), y a continuación 0% después de la semana 216 y hasta el final del estudio. Se observó una reducción similar en la prevalencia de uso de medicación de rescate durante el curso del estudio en el subgrupo de sujetos con PTI > 12 meses de duración: desde 25.4% (semanas 1 a 12) a < 13.1% (semanas 13 a 216), seguido de 0% después de la semana 216 y hasta el final del estudio.

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

9-30

El estudio S8 (20101221) fue un estudio a largo plazo de fase 3, abierto, multicéntrico y de un solo brazo realizado con 203 pacientes pediátricos con PTI diagnosticada durante, al menos, 6 meses y que habían recibido, al menos, 1 tratamiento previo para la PTI (excluido el romiplostim) o que no eran aptos para otros tratamientos para la PTI. Se administró romiplostim semanalmente mediante una inyección subcutánea, comenzando con una dosis de 1 mcg/kg que se incrementaba semanalmente hasta alcanzar una dosis máxima de 10 mcg/kg, a fin de lograr un recuento de plaquetas de entre $50 \times 10^9/L$ y $200 \times 10^9/L$. La mediana de edad de los pacientes fue de 10 años (intervalo de 1 a 17 años) y la mediana de duración del tratamiento fue de 155.9 semanas (intervalo de 8.0 a 163.0).

La media (DE) y la mediana del porcentaje de tiempo con respuesta plaquetaria (recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$) durante los primeros 6 meses después del inicio del romiplostim sin el uso de medicación de rescate en las 4 semanas anteriores fueron del 50.57% (37.01) y del 50.0%, respectivamente. En total, 60 sujetos (29.6%) recibieron medicación de rescate. Se permitió el uso de medicación de rescate (p.ej., corticosteroides, transfusiones de plaquetas, inmunoglobulina intravenosa, azatioprina, inmunoglobulina anti-D y danazol).

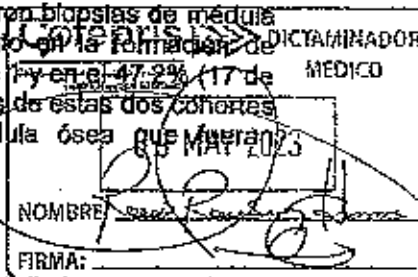
En el estudio S8, también se evaluó la médula ósea para observar la formación de reticulina y colágeno, así como para detectar anomalías en pacientes pediátricos con PTI que recibían tratamiento con romiplostim. Para las evaluaciones de la reticulina y el colágeno, se utilizó la escala de calificación de Bauermeister modificada. Para detectar evidencia de anomalías en la médula ósea, se utilizaron técnicas citogenéticas e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Con base en la asignación a las cohortes en el momento de la inscripción en el estudio, se evaluó a los pacientes para observar la reticulina y el colágeno en la médula ósea a 1 año (cohorte 1) o a los 2 años (cohorte 2), en comparación con la médula ósea al inicio del estudio. Del total de 79 pacientes inscritos en las 2 cohortes, 27 de 30 (90%) pacientes de la cohorte 1 y 36 de 49 (73.5%) pacientes de la cohorte 2 tuvieron biopsias de médula ósea evaluables durante el estudio. Se informó un aumento en la formación de reticulina en el 18.5% (5 de 27) de los pacientes de la cohorte 1 y en el 47.2% (17 de 36) de los pacientes de la cohorte 2. Ninguno de los pacientes de estas dos cohortes desarrolló fibrosis de colágeno ni anomalías de la médula ósea que fueran incongruentes con el diagnóstico subyacente de PTI.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de romiplostim implicó una distribución mediada por las células diana, que es presumiblemente mediada por receptores de la TPO sobre plaquetas y otras células del linaje trombopoietico como los megacariocitos.

Absorción

Posterior a la administración subcutánea de entre 3 y 15 mcg/kg de romiplostim, se obtuvieron las concentraciones séricas máximas de romiplostim en los pacientes con PTI después de 7 a 50 horas (mediana de 14 horas). Las concentraciones plasmáticas variaron de un paciente a otro y no se correlacionaron con la dosis administrada. Los niveles plasmáticos de romiplostim presentaban una relación inversa con los recuentos plaquetarios.



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

7-31

Distribución

El volumen de distribución de romiplostim tras la administración intravenosa del mismo descendió de manera no lineal desde 122; 78.8 a 48.2 mL/kg para dosis intravenosas de 0.3; 1.0 y 10 mcg/kg, respectivamente, administradas a sujetos sanos. Este descenso no lineal en el volumen de distribución está en línea con la fijación mediada por células diana (megacariocitos y plaquetas) de romiplostim, que puede saturarse cuando se administran las dosis más altas.

Eliminación

La semivida de eliminación de romiplostim en pacientes con PTI oscila entre 1 y 34 días (mediana, 3.5 días).

La eliminación plasmática de romiplostim depende en parte del receptor de la TPO en las plaquetas. En consecuencia, para una dosis dada, en pacientes con recuentos plaquetarios elevados se asocia con bajas concentraciones plasmáticas y viceversa. En otro estudio clínico en PTI, no se observó acumulación en las concentraciones plasmáticas tras seis dosis semanales de romiplostim (3 mcg/kg).

Poblaciones especiales

No se ha investigado la farmacocinética de romiplostim en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La farmacocinética de romiplostim no parece estar afectada en un grado clínicamente significativo por la edad, el peso y el género.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos de romiplostim se obtuvieron de dos estudios en 21 sujetos pediátricos con PTI. En el estudio S6 (20060195), las concentraciones de romiplostim procedían de 17 sujetos que recibieron un rango de dosis de 1 a 10 mcg/kg. En el estudio S7 (20090340), concentraciones intensivas de romiplostim se obtuvieron de 4 sujetos (2 a 7 mcg/kg y 2 a 9 mcg/kg). Las concentraciones en suero de romiplostim en pacientes pediátricos con PTI estuvieron dentro del rango observado en sujetos adultos con PTI, que recibían el mismo rango de dosis de romiplostim. De forma similar a los sujetos adultos con PTI, la farmacocinética de romiplostim fue altamente variable en los sujetos pediátricos con PTI, lo que no es confiable ni predictivo. Sin embargo, los datos son insuficientes para extraer cualquier conclusión significativa relacionada con el impacto de la dosis y la edad en la farmacocinética de romiplostim.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas derivadas de *E. coli*. No se administre en menores de 1 año.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben registrarse claramente.

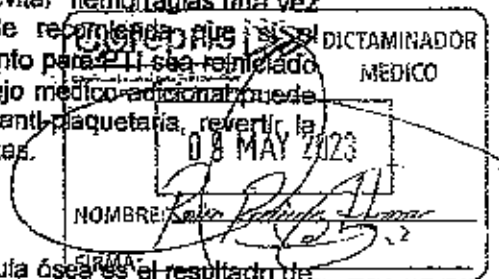
Lorenzini	
DICTAMINADOR	
MEDICO	
10/05/2023	
NOMBRE:	
FIRMA:	

A-32

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Recurrencia de trombocitopenia y hemorragia después del término del tratamiento

La trombocitopenia puede recurrir después de la discontinuación de romiplostim, incrementando el riesgo de hemorragia, particularmente si romiplostim es discontinuado en presencia de anticoagulantes o agentes anti-plaquetarios. Los pacientes deberán ser monitoreados de manera estrecha en cuanto a disminuciones en el conteo de plaquetas y tratados médicamente para evitar hemorragias una vez que se suspende el tratamiento con romiplostim. Se recomienda que si el tratamiento con romiplostim es discontinuado, el tratamiento para PTI sea reiniciado de acuerdo a las guías de tratamiento vigentes. El manejo médico adicional puede incluir el cese de los anticoagulantes y/o de la terapia anti-plaquetaria, revertir la anticoagulación o tratamiento complementario con plaquetas.



Aumento de la reticulina en la médula ósea

Se considera que el incremento en la reticulina en la médula ósea es el resultado de la estimulación del receptor de la TPO que conlleva a un aumento en la cantidad de megacariocitos en la médula ósea, que en consecuencia liberarán citocinas. Los cambios morfológicos en las células de la sangre periférica pueden sugerir un aumento de la reticulina, que pueda detectarse mediante una biopsia de la médula ósea. Por lo tanto, se recomienda llevar a cabo evaluaciones para detectar anomalías morfológicas celulares utilizando un frotis de sangre periférica y un hemograma completo antes y durante el tratamiento con romiplostim. Ver la sección reacciones secundarias y adversas para obtener información relativa al incremento en reticulina observado durante los estudios clínicos con romiplostim.

Si se observa una pérdida de eficacia y un frotis de sangre periférica es anormal, deberá interrumpirse la administración de romiplostim, se realizará una exploración física y se valorará la necesidad de realizar una biopsia de médula ósea con la tinción adecuada para detectar la presencia de reticulina. Si se encuentra disponible, deberá compararse con una biopsia de médula ósea anterior. Si se mantiene la eficacia pero se observa en los pacientes un frotis de sangre periférica anormal, el médico deberá seguir el criterio clínico adecuado, que incluye valorar la realización de una biopsia de médula ósea y deberá evaluar de nuevo los riesgos y beneficios de la administración de romiplostim y las opciones alternativas para el tratamiento de la PTI.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

Los recuentos plaquetarios por encima del intervalo normal suponen un riesgo de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. La incidencia de acontecimientos trombóticos/tromboembólicos observada en los estudios clínicos fue de 6.0% con romiplostim y 3.6% con placebo. Se debe tener precaución cuando se administre romiplostim a pacientes con factores de riesgo conocidos para tromboembolismo incluyendo, pero no limitados a, factores hereditarios (por ej. Factor V Leiden) o factores de riesgo adquiridos (por ej. deficiencia ATIII, síndrome antifosfolípido), edad avanzada, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, neoplasias, uso de anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y antecedentes de tabaquismo.

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos (ATEs), incluyendo trombosis venosa portal, en pacientes con enfermedad hepática crónica que reciben romiplostim. Romiplostim debe utilizarse con precaución en estas poblaciones.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

4-33

Deben seguirse las recomendaciones para el ajuste de la dosis (ver sección dosis y vía de administración).

Errores en la dosificación

Los errores en la dosificación, incluyendo sobredosis e infradosis, se han notificado en pacientes que reciben Nplate, se deben seguir las guías de cálculo de dosis y ajuste de dosis. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación exacta depende de una dilución adicional tras la reconstitución, lo que puede aumentar el riesgo de errores de medicación (ver sección dosis y vía de administración).

La sobredosis puede dar lugar a un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios y asociarse con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, interrumpir Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosificación y administración. Una dosis insuficiente puede dar lugar a recuentos plaquetarios menores de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en los pacientes que reciben Nplate (ver secciones dosis y vía de administración, precauciones generales, manifestaciones y manejo sobre la dosificación o ingesta accidental).

Progresión de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) existentes

Se ha establecido un balance favorable riesgo/beneficio para romiplostim solo para el tratamiento de la trombocitopenia asociada a PTI (ver sección Indicaciones terapéuticas) y no se debe utilizar romiplostim en otras condiciones clínicas asociadas con trombocitopenia.

El diagnóstico de la PTI en adultos y en pacientes de edad avanzada debería haber sido confirmado por la exclusión de otras entidades clínicas que presentan trombocitopenia, y en particular, se debe excluir el diagnóstico de SMD. Se debe realizar un aspirado y biopsia de médula ósea en el curso de la enfermedad y tratamiento, sobre todo en pacientes mayores de 60 años de edad, que presenten síntomas sistémicos o signos anormales, tales como incremento de células blásticas en sangre periférica.

En estudios clínicos con romiplostim para el tratamiento de pacientes adultos con SMD, se notificaron casos de un incremento transitorio en el recuento de células blásticas y casos de progresión de la enfermedad de SMD a LAM. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo en pacientes con SMD tratados con romiplostim, se interrumpió prematuramente debido a un exceso en el número de progresiones de la enfermedad a LAM y a un aumento en los blastos circulantes de más del 10% en pacientes que recibían romiplostim. De los casos de progresión de la enfermedad de SMD a LAM que se observaron, los pacientes con clasificación RAEB-1 de SMD en la basal, fueron más propensos a presentar progresión de la enfermedad a LAM en comparación con los de SMD de riesgo más bajo.

Romiplostim no se debe utilizar fuera de estudios clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD ni a ninguna otra causa de trombocitopenia que no sea la PTI.

Dictaminador Médico

09 MAY 2023

NOMBRE: [Firma]

FIRMA: [Firma]

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

A-34

Pérdida de la respuesta a romiplostim

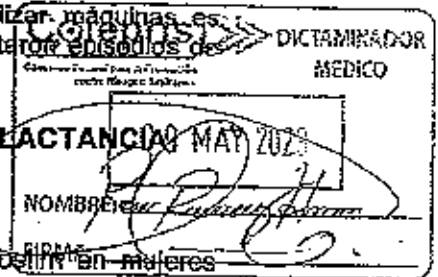
Una pérdida de respuesta o la incapacidad de mantener una respuesta plaquetaria con el tratamiento con romiplostim dentro del intervalo de dosis recomendado, debe motivar la búsqueda de los factores causales incluyendo la inmunogenicidad (ver sección reacciones secundarias y adversas) y el aumento de reticulina en la médula ósea (ver arriba).

Efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (incremento) en estudios toxicológicos no clínicos (ratas y monos) así como en pacientes con PTI. Pueden ocurrir anemia y leucocitosis de manera concomitante (dentro de un intervalo de 4 semanas) independientemente del estado del bazo. Sin embargo, se han observado con más frecuencia en pacientes que han sido sometidos previamente a una esplenectomía. Debería considerarse la monitorización de dichos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nplate sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. En los estudios clínicos, algunos pacientes experimentaron episodios de mareos transitorios de leves a moderados.



8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de romiplostim en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado que romiplostim atraviesa la barrera placentaria y aumenta los recuentos plaquetarios en el feto. En estudios con animales, también ocurrió pérdida post-implantación y un ligero aumento en la mortalidad perinatal de las crías (ver sección precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

No se recomienda el uso de romiplostim durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si romiplostim/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con romiplostim posterior a considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

ANEXOS

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Resumen del perfil de seguridad

Con base en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 estudios clínicos controlados y 5 no controlados, la incidencia

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

9-35

global de todas las reacciones adversas en pacientes tratados con romiplostim fue de 91.5% (248/271). La duración promedio de exposición a romiplostim en esta población en estudio fue de 50 semanas.

Las reacciones adversas de mayor gravedad que pueden ocurrir durante el tratamiento con Nplate incluyeron: recurrencia de trombocitopenia y sangrado después del cese del tratamiento, aumento de la reticulina en la médula ósea, complicaciones tromboticas/tromboembólicas, errores en administración/dosificación y progresión de SMD existente a LAM. Las reacciones adversas más frecuentes observadas incluyeron reacciones de hipersensibilidad (incluyendo casos de erupción, urticaria y angioedema) y cefalea.

Listado tabulado de reacciones adversas

La frecuencia se define como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia y según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de incidencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior Rinitis***	Gastroenteritis Faringitis*** Conjuntivitis*** Infección en el oído*** Sinusitis***/* Bronquitis****	Gripe Infección localizada Nasofaringitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Mieloma múltiple Mielofibrosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Corepris >>> DICTAMEN 1008 ANEXO 08 MAY 2023 NOMBRE: <i>[Firma]</i> FIRMA: <i>[Firma]</i>		Anemia aplásica Insuficiencia de la médula ósea Leucocitosis Esplenomegalia Trombocitemia Recuento plaquetario aumentado Recuento plaquetario anormal

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

136

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad**	Angioedema	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Intolerancia al alcohol Anorexia Pérdida de apetito Deshidratación Gota
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos Migraña Parestesia	Contracciones musculares involuntarias Disgeusia Hipoestesia Hipogeusia Neuropatía periférica Trombosis del seno transversal
Trastornos oculares	Corepris >>> DICTAMINADOR MEDICO 09 MAY 2023 NOMBRE: <i>[Firma]</i> FIRMA: <i>[Firma]</i>		Hemorragia conjuntival Alteración en la acomodación visual Ceguera Alteración ocular Prurito ocular Aumento del lagrimeo Papiledema Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Infarto de miocardio Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos vasculares		Enrojecimiento	Trombosis venosa profunda Hipotensión Embolismo periférico Isquemia periférica Fiebril Tromboflebitis superficial Trombosis Eritromelalgia

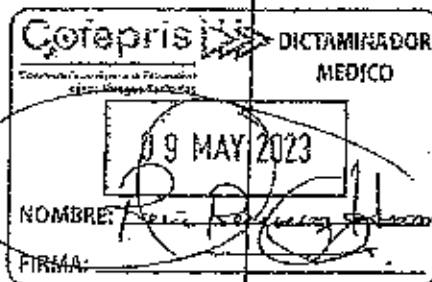
ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

9-37

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo***	Embolia pulmonar*	Tos Rinorrea Garganta seca Disnea Congestión nasal Dolor al respirar
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal en la zona superior del abdomen***	Náusea Diarrea Dolor abdominal Estreñimiento Dispepsia	Vómito Hemorragia rectal Halitosis Disfagia Reflujo gastroesofágico Hematoquecia Hemorragia bucal Malestar estomacal Estomatitis Decoloración dental
Trastornos hepatobiliares			Trombosis venosa portal Aumento de transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Equimosis Erupción	Alopecia Reacción de fotosensibilidad Acné Dermatitis de contacto Sequedad de piel Eczema Eritema Erupción exfoliativa Crecimiento anormal de pelo Prurigo Púrpura Erupción papular Erupción pruriginosa Nódulos en la piel Olor anormal de la piel Urticaria



A-35

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia Espasmo muscular Dolor en las extremidades Dolor en la espalda Dolor óseo	Tensión muscular Debilidad muscular Dolor en el hombro Espasmo muscular
Trastornos renales y urinarios			Presencia de proteínas en orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Fatiga Edema periférico Enfermedad semejante a la gripe Dolor Astenia Pirexia Escalofríos Reacción en el lugar de la inyección Edema periférico***	Hemorragia en el lugar de la inyección Dolor en el pecho Irritabilidad Malestar Edema facial Sensación de calor Sensación de inquietud
Investigaciones			Aumento de presión arterial Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre Aumento de la temperatura corporal Pérdida de peso Aumento de peso
Lesiones traumáticas, Intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión	

* ver sección precauciones generales

** Reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de erupción, urticaria y angioedema

*** Reacciones adversas adicionales observadas en los estudios pediátricos

**** Reacciones adversas adicionales observadas en los pacientes adultos con PTI de hasta 12 meses de duración

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

A-34

Población de pacientes adultos con PTI de hasta 12 meses de duración

El perfil de seguridad de romiplostim fue similar entre los pacientes adultos, sin importar la duración de la PTI. En concreto, en el análisis integrado de la PTI ≤ 12 meses de duración (n = 311), se incluyeron 277 pacientes adultos de 9 estudios de PTI con PTI ≤ 12 meses de duración y que recibieron al menos una dosis de romiplostim (ver la sección propiedades farmacodinámicas). En este análisis integrado, las siguientes reacciones adversas (con incidencia del 5% o más y, al menos, 5% más frecuentes con Nplate que con placebo o el estándar de tratamiento) se produjeron entre los pacientes que recibieron romiplostim con PTI ≤ hasta 12 meses de duración, pero no se observaron entre los pacientes adultos con PTI de duración > 12 meses: bronquitis, sinusitis (informados comúnmente a $\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Población pediátrica

En los estudios pediátricos, se trataron con romiplostim a 282 niños con PTI en 2 estudios clínicos controlados y 3 no controlados. La mediana de duración de exposición fue de 65.4 semanas. El perfil global de seguridad fue similar a lo observado en los estudios en sujetos adultos.

Las reacciones adversas se derivan de cada uno de los grupos aleatorizados de seguridad en PTI pediátrica (2 estudios clínicos controlados) y de los grupos de seguridad en PTI pediátrica (2 estudios clínicos controlados y 3 no controlados) donde la incidencia en los sujetos fue de al menos un 5% superior en el grupo de romiplostim comparado con el grupo placebo y al menos un 5% de incidencia en los sujetos tratados con romiplostim.

Las reacciones adversas más comunes en pacientes pediátricos con PTI a partir de 1 año fueron infecciones del tracto respiratorio superior, rinitis, tos, dolor orofaríngeo, dolor en la zona superior del abdomen, diarrea, erupción, fiebre, contusión (notificados como muy frecuentes ($\geq 1/10$)), y faringitis, conjuntivitis, infección en el oído, gastroenteritis, sinusitis, púrpura, urticaria y edema periférico (notificados como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)).

En los estudios pediátricos, se observaron las reacciones adversas adicionales: dolor orofaríngeo, dolor en la zona superior del abdomen, rinitis, faringitis, conjuntivitis, infección en el oído, sinusitis y edema periférico comparado con los observados en los estudios en adultos.

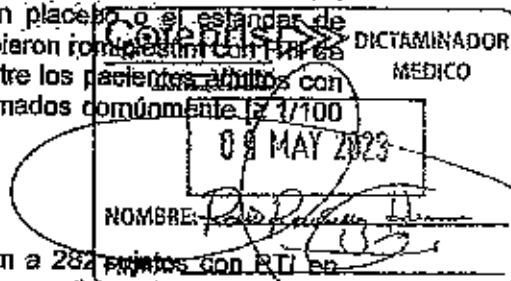
Algunas de las reacciones adversas observadas en adultos y que se notificaron en sujetos pediátricos con mayor frecuencia incluyeron tos, diarrea, erupción, fiebre y contusiones, como muy frecuentes ($\geq 1/10$) y como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) púrpura y urticaria.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones listadas a continuación han sido consideradas relacionadas con el tratamiento con romiplostim.

Acontecimientos hemorrágicos

Durante todo el programa clínico de PTI en adultos, se observó una relación inversa entre los acontecimientos hemorrágicos y el recuento plaquetario. Todos los



A-40

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos (grado ≥ 3) ocurrieron con recuentos plaquetarios de $< 30 \times 10^9/L$. Todos los acontecimientos hemorrágicos grado ≥ 2 ocurrieron con recuentos plaquetarios $< 50 \times 10^9/L$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de acontecimientos hemorrágicos entre Nplate y los pacientes tratados con placebo.

En dos estudios controlados con placebo en adultos, se notificó en 9 pacientes un acontecimiento hemorrágico que se consideró grave (5 [6.0%] romiplostim, 4 [9.8%] placebo; Razón de momios [romiplostim/placebo] = 0.59; IC del 95% = (0.15; 2.31)). Los acontecimientos hemorrágicos que fueron de grado 2 o mayor se notificaron en 15% de los pacientes tratados con romiplostim y en 34% de los pacientes tratados con placebo (Razón de momios; [romiplostim/placebo] = 0.35; IC del 95% = (0.14; 0.85)).

En un estudio pediátrico fase 3, la media (desviación estándar (DE)) del número de episodios hemorrágicos (ver sección propiedades farmacodinámicas) fue 1.9 (4.2) para el grupo de romiplostim y 4.0 (6.9) para el grupo placebo.

Trombocitosis

Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que reciben romiplostim en 4 estudios clínicos controlados y 5 no controlados, se notificaron 3 acontecimientos de trombocitosis, $n = 271$. No se notificaron secuelas clínicas relacionadas con el recuento plaquetario elevado en ninguno de los 3 pacientes.

La trombocitosis en sujetos pediátricos ocurrió de forma poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), con una incidencia de 1 (0.4%). La incidencia fue también de 1 (0.4%) para cualquier grado ≥ 3 o trombocitosis grave.

Trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento

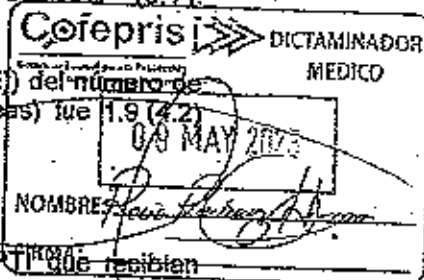
Con base en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 estudios clínicos controlados y 5 no controlados, se notificaron 4 acontecimientos de trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento, $n = 271$ (ver sección precauciones generales).

Progresión de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) existentes

En un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes adultos con SMD, se interrumpió prematuramente el tratamiento con romiplostim debido a un incremento numérico de casos de progresión de la enfermedad de SMD a LAM y aumento transitorio en el recuento de células blásticas en pacientes tratados con romiplostim comparado con placebo. De los casos de progresión de la enfermedad de SMD a LAM que se observaron, los pacientes con SMD con clasificación de riesgo RAEB-1 al inicio del estudio, fueron más propensos a presentar progresión de la enfermedad a LAM (ver sección precauciones generales). La supervivencia global fue similar al placebo.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

En los estudios clínicos, se interrumpió la administración de romiplostim en 4 de 271 pacientes adultos debido a la aparición de depósitos de reticulina en la médula ósea. En 6 pacientes adicionales, se observó reticulina tras la realización de biopsia de la médula ósea (ver sección precauciones generales).



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

En un estudio clínico pediátrico (ver la sección propiedades farmacodinámicas), de los sujetos con una biopsia evaluable de médula ósea, 5 de los 27 sujetos (18.5%) desarrollaron un aumento de la reticulina 1 año después de la exposición a romiplostim (cohorte 1) y 17 de los 36 sujetos (47.2%) (cohorte 2). Sin embargo, la reticulina 2 años después de la exposición a romiplostim (cohorte 2). Sin embargo, ninguno de ellos mostró ninguna anomalía de la médula ósea que fuera inconsistente con un diagnóstico subyacente de PTI al inicio o durante el tratamiento.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos, pacientes adultos con PTI fueron evaluados para conocer la presencia de anticuerpos anti romiplostim y TPO. Mientras que el 6.7% (60/1046) y 3.2% (33/1046) de los sujetos fueron positivos al desarrollo de anticuerpos de unión anti romiplostim y TPO respectivamente, sólo 4 sujetos dieron positivo a los anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. Sin embargo, estos anticuerpos no generaron una reacción cruzada con la TPO endógena. De los 4 sujetos, 2 sujetos dieron negativo a los anticuerpos neutralizantes contra romiplostim en el último punto de evaluación del sujeto (positivo transitorio) y 2 sujetos siguieron siendo positivos en el último punto de evaluación del sujeto (anticuerpos persistentes). La incidencia de anticuerpos pre-existentes anti romiplostim y TPO fue del 3.3% (35/1046) y 3.0% (31/1046), respectivamente.

En estudios pediátricos, la incidencia de anticuerpos de unión a romiplostim en cualquier momento fue 9.6% (27/282). De los 27 sujetos, 2 tenían previamente anticuerpos no neutralizantes de unión a romiplostim al inicio del estudio. Adicionalmente, 2.8% (8/282) desarrollaron anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 3.9% (11/282) de los sujetos tuvieron anticuerpos de unión a la TPO en cualquier momento durante el tratamiento con romiplostim. De estos 11 sujetos, 2 tenían previamente anticuerpos no neutralizantes de unión a la TPO. Un sujeto (0.36%) tuvo un resultado débilmente positivo después del inicio para anticuerpos neutralizantes contra la TPO durante la participación en el estudio (y resultados consistentemente negativos para anticuerpos contra el romiplostim) con un resultado negativo al inicio. El sujeto presentó una respuesta de anticuerpos transitoria para los anticuerpos neutralizantes contra la TPO, con un resultado negativo en el último punto de evaluación del sujeto medido durante el periodo del estudio.

En un estudio de registro post-comercialización, se incluyeron 19 pacientes pediátricos. La incidencia de anticuerpos de unión a romiplostim después del tratamiento fue 16% (3/19), de los cuales 5.3% (1/19) fueron positivos a anticuerpos neutralizantes a romiplostim. No hubo anticuerpos detectados a la TPO. Se incluyó a un total de 184 pacientes adultos en este estudio; para estos pacientes, la incidencia de anticuerpos de unión después del tratamiento fue de 3.8% (7/184) a romiplostim, de los cuales 0.5% (1/184) fueron positivos a anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 2.2% (4/184) de pacientes adultos desarrollaron anticuerpos de unión no neutralizantes contra la TPO.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

7-42

las sospechas de reacciones adversas por correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o farmacovigilancia.mx@amgen.com

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios de interacciones. Se desconocen las interacciones potenciales de romiplostim con medicamentos administrados conjuntamente a consecuencia de la unión a proteínas plasmáticas.

Los medicamentos empleados en el tratamiento de la PTI en combinación con romiplostim en estudios clínicos fueron corticosteroides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina intravenosa (IGIV) e inmunoglobulina anti-D. Cuando se combine romiplostim con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI deben controlarse los recuentos plaquetarios a fin de evitar recuentos plaquetarios fuera del intervalo recomendado (ver sección dosis y vía de administración).

Debe reducirse o interrumpirse la administración de corticosteroides, danazol y azatioprina cuando se administran en combinación con romiplostim (ver sección propiedades farmacodinámicas). Cuando se reduzcan o interrumpan otros tratamientos para la PTI deben controlarse los recuentos plaquetarios a fin de evitar que se sitúen fuera del intervalo recomendado (ver sección dosis y vía de administración).

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección precauciones generales.

11. ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El tratamiento con romiplostim produjo aumentos del recuento plaquetario dependientes de la dosis por lo tanto la cuenta de plaquetas debe ser monitoreada en pacientes que reciben Nplate (ver sección dosis y vía de administración, precauciones generales y sección manifestaciones y manejo sobre la dosificación o ingesta accidental).

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (incremento) en pacientes con PTI. Se debe considerar el monitoreo de estos parámetros en pacientes en tratamiento con romiplostim.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Se realizaron estudios toxicológicos de dosis múltiples de romiplostim en ratas durante 4 semanas y en monos durante 6 meses. En general, los efectos observados durante estos estudios estaban relacionados con la actividad trombopoyética de romiplostim y fueron similares independientemente de la duración del estudio. Las reacciones en el lugar de inyección también estaban relacionadas con la administración de romiplostim. Se ha observado mielofibrosis en la médula ósea de las ratas a todos los niveles de dosis evaluados. En estos estudios, no se observó mielofibrosis en animales tras un periodo de recuperación de 4 semanas después del tratamiento, lo que indicó reversibilidad.

En un estudio de toxicología de 1 mes de duración en ratas y monos, se observó una disminución leve del recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina.

COFEPRIS
Comisión Federal de Protección de Consumidores y Usuarios
SECRETARÍA DE SALUD
DICTAMINADOR MEDICO
MAY 2023
NOMBRE: *Yolisi Rodríguez*
FIRMA: *[Firma]*

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

A-43

También se detectó un efecto estimulante en la producción de leucocitos, con un ligero aumento en los recuentos sanguíneos periféricos de neutrófilos, linfocitos, monocitos y eosinófilos. En el estudio crónico en monos de mayor duración, no se observaron efectos en los linajes eritroides y leucocitarios al administrar romiplostim durante 6 meses y al reducir su administración de tres veces a la semana a una. Además, en los estudios pivotaes de fase 3, romiplostim no afectó a los linajes de glóbulos rojos y blancos en comparación con los sujetos que recibieron placebo.

Debido a la formación de anticuerpos neutralizantes, los efectos farmacodinámicos de romiplostim en ratas disminuían con frecuencia con una duración prolongada de la administración. Los estudios toxicocinéticos no mostraron interacción de los anticuerpos en las concentraciones medidas. Aunque en los estudios con animales se probaron dosis elevadas, debido a las diferencias entre las especies de laboratorio y los humanos en relación con la sensibilidad ante los efectos farmacodinámicos de romiplostim y el efecto de los anticuerpos neutralizantes, no se pueden calcular de forma confiable los márgenes de seguridad.

Carcinogénesis

No se ha evaluado el potencial carcinogénico de romiplostim. Por tanto, el riesgo de carcinogénesis potencial en humanos sigue sin conocerse.

Toxicidad reproductiva

En todos los estudios en la fase de desarrollo se formaron anticuerpos neutralizantes, que pueden tener efectos de inhibición sobre romiplostim. En los estudios de desarrollo embriofetal en ratones y ratas, sólo se observaron reducciones del peso corporal de la madre en ratones. En los ratones había signos de un aumento de pérdidas postimplantación. En los estudios de desarrollo pre y postnatal en ratas se observó un aumento de la duración de la gestación y un ligero aumento en la incidencia de mortalidad perinatal de las crías. Se sabe que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en las ratas y puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo y estimular la producción plaquetaria del feto. No se observaron efectos de romiplostim sobre la fertilidad en ratas.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

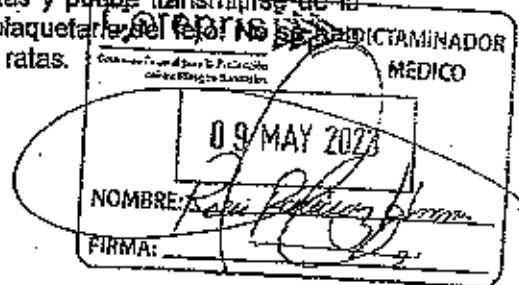
El tratamiento debe permanecer bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas.

Posología

Nplate debe administrarse una vez a la semana como inyección subcutánea.

Dosis inicial

La dosis inicial de romiplostim es de 1 mcg/kg, calculada en función del peso corporal real.



A-41

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Cálculo de la dosis

El volumen para administrar romiplostim se calcula en función del peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto.

Tabla 1 Guía para el cálculo de la dosis individual del paciente y el volumen de administración de romiplostim

Cofepris Comisión de Fomento y Protección contra las Enfermedades Infecciosas 09 MAY 2023 NOMBRE: <i>[Firma]</i> FIRMA: <i>[Firma]</i>	Dosis individual del paciente (mcg) DICTAMINADOR MEDICO Dosis individual del paciente (mcg) = peso (kg) × dosis en mcg/kg Al calcular la dosis inicial se debe utilizar siempre el peso corporal real del paciente en el momento de iniciar el tratamiento. - En adultos, los ajustes de dosis posteriores se basan solo en cambios en el recuento plaquetario. - En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis posteriores se basan en cambios en el recuento plaquetario y en cambios en el peso corporal. Se recomienda reevaluar el peso corporal cada 12 semanas.
Si la dosis individual del paciente es ≥ 23 mcg	Reconstituir el producto liofilizado como se describe en la sección precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones. La concentración resultante es de 500 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = dosis individual del paciente (mcg) / 500 mcg/mL (Redondear el volumen al centésimo mililitro más cercano)
Si la dosis individual del paciente es < 23 mcg	Se requiere dilución para asegurar la dosis exacta. Reconstituir el producto liofilizado y diluirlo después como se describe en la sección precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones. La concentración resultante es 125 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = dosis individual del paciente (mcg) / 125 mcg/mL (Redondear el volumen al centésimo mililitro más cercano)
Ejemplo	La dosis inicial de un paciente de 10 kg es 1 mcg/kg de romiplostim. Dosis individual del paciente (mcg) = 10 kg × 1 mcg/kg = 10 mcg Debido a que la dosis es < 23 mcg, se requiere dilución para asegurar la dosis exacta. Reconstituir el producto liofilizado y diluirlo después como se describe en la sección precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones. La concentración resultante es 125 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = 10 mcg / 125 mcg/mL = 0.08 mL

Ajustes de la dosis

Para calcular la dosis debe utilizarse siempre el peso corporal real del paciente en el momento de iniciar el tratamiento. La dosis semanal de romiplostim debe aumentarse en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente alcance un recuento

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

NPLATE[®] INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

A-45

plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$. Hay que evaluar los recuentos plaquetarios semanalmente hasta alcanzar un recuento estable ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante al menos 4 semanas sin ajuste de la dosis). Posteriormente hay que evaluar los recuentos plaquetarios mensualmente y realizar los ajustes de dosis apropiados, de acuerdo con la tabla de ajuste de dosis (tabla 2) para mantener el recuento plaquetario dentro del rango recomendado. Ver la siguiente tabla 2 para ajustes de dosis y monitoreo. No se debe sobrepasar la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg.

Tabla 2. Guía para el ajuste de dosis basado en el recuento plaquetario

Recuento de plaquetas ($\times 10^9/L$)	Acción	Corepris DICTAMINADOR MEDICO 09 MAY 2023 NOMBRE: <i>[Firma]</i> FIRMA: <i>[Firma]</i>
< 50	Aumentar la dosis semanal en 1 mcg/kg	
> 150 durante dos semanas consecutivas	Disminuir la dosis semanal en 1 mcg/kg	
> 250	No administrar; continuar monitoreando el recuento plaquetario semanalmente. Después de que el recuento plaquetario haya descendido a $< 150 \times 10^9/L$, reiniciar la administración con una dosis semanal reducida en 1 mcg/kg.	

Debido a la variabilidad interindividual de la respuesta plaquetaria, en algunos pacientes el recuento plaquetario puede caer bruscamente por debajo de $50 \times 10^9/L$ tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento. En estos casos, si es clínicamente adecuado, pueden considerarse niveles de corte del recuento plaquetario más elevados para la reducción de dosis ($200 \times 10^9/L$) y la interrupción del tratamiento ($400 \times 10^9/L$) de acuerdo con el criterio médico.

La pérdida de respuesta o la incapacidad de mantener una respuesta plaquetaria con romiplostim dentro del intervalo de dosis recomendado debe motivar la búsqueda de los factores causales (ver sección precauciones generales, pérdida de la respuesta a romiplostim).

Interrupción del tratamiento

Debe interrumpirse la administración de romiplostim si, después de cuatro semanas de tratamiento a la mayor dosis semanal de 10 mcg/kg, el recuento plaquetario no aumenta hasta un nivel suficiente que evite hemorragias clínicamente relevantes.

Los pacientes deben ser evaluados clínicamente de forma periódica y el médico que administra el tratamiento debe decidir la continuación del mismo de manera individualizada, y en pacientes no esplenectomizados, se debe incluir la evaluación relativa a la esplenectomía. Es posible que reaparezca la trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento (ver sección precauciones generales).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se han observado diferencias globales de seguridad o eficacia entre pacientes < 65 y ≥ 65 años de edad (ver sección propiedades farmacodinámicas). Aunque según estos datos no se requiere un ajuste de la pauta posológica en pacientes de edad avanzada, se aconseja precaución, teniendo en cuenta el reducido número de

A-96

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

pacientes de edad avanzada incluidos en los estudios clínicos realizados hasta la fecha.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de romiplostim en niños menores de 1 año de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar romiplostim en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (escala Child-Pugh ≥ 7) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal en pacientes con trombocitopenia asociada a insuficiencia hepática tratada con agonistas de la trombopoyetina (TPO) (ver sección precauciones generales).

Si el uso de romiplostim se considera necesario, el recuento de plaquetas debe vigilarse estrechamente, para minimizar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos formales en estas poblaciones de pacientes. Nplate debe administrarse con precaución a estos pacientes.

Método de administración

Vía subcutánea.

Una vez reconstituido el polvo, la solución inyectable de Nplate se administra por vía subcutánea. El volumen de inyección puede ser muy pequeño. Durante la preparación de Nplate, se debe tener cuidado en el cálculo de la dosis y en la reconstitución con el volumen correcto de agua estéril para preparaciones inyectables. Si la dosis individual calculada del paciente es menor que 23 mcg, para asegurar una dosis exacta, se requiere una dilución con solución inyectable de cloruro de sodio 8 mg/mL (0.9%) estéril y sin conservantes (ver sección precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones). Debe prestarse una atención especial para asegurar que el volumen apropiado de Nplate se extrae del frasco ampola para la administración subcutánea. Debe emplearse una jeringa con graduaciones de 0.01 mL.

La autoadministración de Nplate no se permite en pacientes pediátricos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la siguiente sección.

Precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones

Reconstitución

Nplate es un medicamento estéril pero sin conservantes y está indicado para un solo uso. Nplate se debe reconstituir de acuerdo con una buena práctica aséptica.



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

9-47

Nplate 250 microgramos polvo para solución inyectable

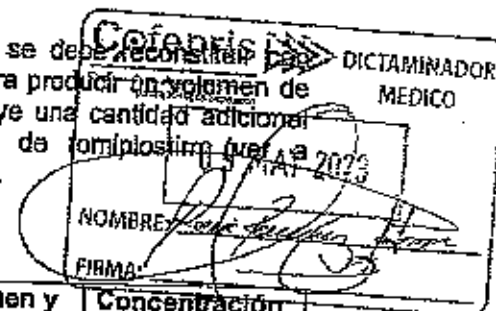
Nplate 250 microgramos polvo para solución inyectable se debe reconstituir con 0.72 mL de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen de producto final de 0.5 mL. En cada frasco ampula se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 250 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del frasco ampula).

Nplate 500 microgramos polvo para solución inyectable

Nplate 500 microgramos polvo para solución inyectable se debe reconstituir con 1.2 mL de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen de producto final de 1 mL. En cada frasco ampula se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 500 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del frasco ampula).

Contenido del frasco ampula:

Frasco ampula de un solo uso de Nplate	Contenido total de romiplostim en el frasco ampula		Volumen de agua estéril para preparaciones inyectables		Volumen y producto final	Concentración final
250 mcg	375 mcg	+	0.72 mL	=	250 mcg en 0.50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	+	1.20 mL	=	500 mcg en 1.00 mL	500 mcg/mL



Solo se debe utilizar agua estéril para preparaciones inyectables para reconstituir el medicamento. No deben utilizarse soluciones de cloruro de sodio o agua bacteriostática para reconstituir el medicamento.

El agua para preparaciones inyectables debe inyectarse dentro del frasco ampula. Durante la disolución, debe realizarse un movimiento circular suave e invertir el contenido del frasco ampula. No hay que sacudir ni agitar vigorosamente el frasco ampula. Por lo general, tarda menos de 2 minutos la disolución de Nplate. Inspeccionar visualmente la solución en busca de partículas o decoloraciones antes de su administración. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora y no debe administrarse si se observan partículas o decoloración.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución del medicamento, ver sección recomendaciones para el almacenamiento.

El desecho del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Dilución (se requiere cuando el cálculo de la dosis individual del paciente es menor a 23 mcg)

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes designados de agua estéril para preparaciones inyectables resulta en una concentración de 500 mcg/mL en todos los tamaños de frascos ampula. Si el cálculo de la dosis individual del paciente es menor de 23 mcg (ver sección dosis y vía de administración),

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

A-45

Guías de dilución:

Frasco ampolla de un solo uso de Nplate	Añadir este volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) estéril y sin conservantes al frasco ampolla reconstituido	Concentración después de dilución
250 mcg	2.25 mL	125 mcg/mL
500 mcg	3.75 mL	125 mcg/mL

La solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) estéril y sin conservantes solo se debe utilizar para dilución. No se debe utilizar para la dilución dextrosa (5%) en agua o agua estéril para preparaciones inyectables. No se ha probado ningún otro diluyente.

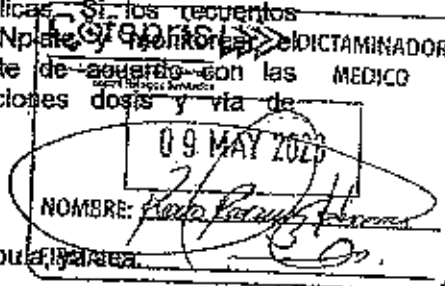
Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento reconstituido, ver sección recomendaciones para el almacenamiento.

Para las condiciones de conservación del producto reconstituido, ver sección recomendaciones para el almacenamiento.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO SOBRE LA DOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se observaron efectos adversos en ratas a las que se administró una dosis única de 1,000 mcg/kg o en monos tras la administración repetida de romiplostim a 500 mcg/kg (100 ó 50 veces la dosis clínica máxima de 10 mcg/kg, respectivamente).

En caso de sobredosis, los recuentos plaquetarios pueden aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios son excesivamente elevados, interrumpir Nplate y monitorear el recuento plaquetario. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración (ver secciones dosis y vía de administración y precauciones generales).



15. PRESENTACIONES

Nplate está disponible en una caja conteniendo 1 frasco ampolla reconstituido.

- Presentación con 250 mcg/0.5 mL: 375mcg de romiplostim e instructivo anexo.
- Presentación con 500 mcg/1 mL: 625 mcg de romiplostim e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Nplate debe almacenarse entre 2°C y 8°C (refrigerar. No congelar). Los frascos ampolla deben mantenerse en su caja de cartón para protegerlos de la luz hasta el momento de su uso. Cuando se conserve en el empaque original, puede estar fuera de refrigeración durante un período de 30 días a temperatura ambiente (hasta 25°C).

Las soluciones reconstituidas de Nplate deben almacenarse entre 2°C y 8°C (refrigerar. No congelar), protegidas de la luz, por hasta 24 horas. Sin embargo, por

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

A-49

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

razones microbiológicas, la solución reconstituida debe usarse tan pronto como sea posible después de la reconstitución / preparación.

Una vez reconstituido, administre dentro de las 24 horas y deseche cualquier porción no utilizada.

Después de la reconstitución: Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25°C y durante 24 horas entre 2°C y 8°C, si se mantiene protegido de la luz y en el frasco ampula original.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar de inmediato. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación en uso y antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a 25°C o 24 horas en refrigeración (entre 2°C y 8°C), protegido de la luz.

Tras la dilución: Se ha demostrado estabilidad química y física durante 4 horas a 25°C cuando el producto diluido se mantuvo en una jeringa desechable, o 4 horas en refrigeración (entre 2°C y 8°C), cuando el producto diluido se mantenía en el frasco ampula original.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento diluido se debe usar de forma inmediata. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 4 horas a 25°C en las jeringas desechables o 4 horas en los frascos ampula originales en refrigeración (entre 2°C y 8°C), protegido de la luz.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

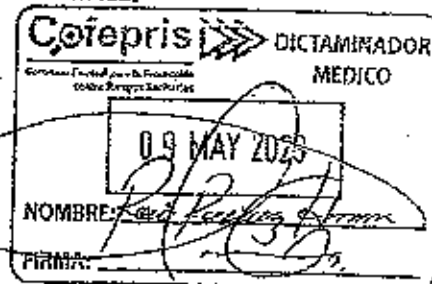
Su venta requiere receta médica
Manténgase fuera del alcance de los niños
No administrar a niños menores de 1 año
No se use durante el embarazo y la lactancia
Literatura exclusiva para médicos
Consérvese en refrigeración (entre 2°C y 8°C).
No congelar.

Conservar en el empaque original para protegerlo de la luz.
Cuando se conserve en el empaque original, puede estar fuera de refrigeración durante un periodo de 30 días a temperatura ambiente (hasta 25°C).

Reporte cualquier reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o farmacovigilanciame@amgen.com

18. NOMBRE Y DIRECCIÓN DE LABORATORIO

Representante legal:
Amgen México, S.A. de C.V.
Av. Vasco de Quiroga No. 3000, piso 4, Col. Santa Fe,
C.P. 01210, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.



A-50

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Nplate®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Romiplostim

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Nplate es un polvo blanco, estéril, liofilizado, para reconstitución, libre de conservadores y su administración es vía subcutánea.

El frasco ampula de 250 mcg con polvo liofilizado contiene:

Romiplostim..... 375 mcg

Excipiente cbp.

El frasco ampula de 500 mcg con polvo liofilizado contiene:

Romiplostim..... 625 mcg

Excipiente cbp.

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Adultos:

Nplate está indicado para el tratamiento de la Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI) en pacientes adultos que sean refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

Pediatricos:

Nplate está indicado para el tratamiento de la Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI) crónica en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad que sean refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas derivadas de *E. coli*. No se administre a menores de 1 año.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben registrarse claramente.

Recurrencia de trombocitopenia y hemorragia después del término del tratamiento

La trombocitopenia puede recurrir después de la discontinuación de romiplostim, incrementando el riesgo de hemorragia, particularmente si romiplostim es discontinuado en presencia de anticoagulantes o agentes anti-plaquetarios. Los pacientes deberán ser monitoreados de manera estrecha en cuanto a disminuciones



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

A-51

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

en el conteo de plaquetas y tratados médicamente para evitar hemorragias una vez que se suspende el tratamiento con romiplostim. Se recomienda que si el tratamiento con romiplostim es discontinuado, el tratamiento para PTI sea reiniciado de acuerdo a las guías de tratamiento vigentes. El manejo médico adicional puede incluir el cese de los anticoagulantes y/o de la terapia anti-plaquetaria, revertir la anticoagulación o tratamiento complementario con plaquetas.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

Se considera que el incremento en la reticulina en la médula ósea es el resultado de la estimulación del receptor de la TPO que conlleva a un aumento en la cantidad de megacariocitos en la médula ósea, que en consecuencia liberarán citocinas. Los cambios morfológicos en las células de la sangre periférica pueden sugerir un aumento de la reticulina, que puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea. Por lo tanto, se recomienda llevar a cabo evaluaciones para detectar anomalías morfológicas celulares utilizando un frotis de sangre periférica y un hemograma completo antes y durante el tratamiento con romiplostim. Ver la sección reacciones secundarias y adversas para obtener información relativa al incremento en reticulina observado durante los estudios clínicos con romiplostim.

Si se observa una pérdida de eficacia y un frotis de sangre periférica es anormal, deberá interrumpirse la administración de romiplostim, se realizará una exploración física y se valorará la necesidad de realizar una biopsia de médula ósea con la tinción adecuada para detectar la presencia de reticulina. Si se encuentra disponible, deberá compararse con una biopsia de médula ósea anterior. Si se mantiene la eficacia, se observa en los pacientes un frotis de sangre periférica anormal, el médico deberá seguir el criterio clínico adecuado, que incluye valorar la realización de una biopsia de médula ósea y deberá evaluar de nuevo los riesgos y beneficios de la administración de romiplostim y las opciones alternativas para el tratamiento de la PTI.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

Los recuentos plaquetarios por encima del intervalo normal suponen un riesgo de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. La incidencia de acontecimientos trombóticos/tromboembólicos observada en los estudios clínicos fue de 6.0% con romiplostim y 3.6% con placebo. Se debe tener precaución cuando se administre romiplostim a pacientes con factores de riesgo conocidos para tromboembolismo incluyendo, pero no limitados a, factores hereditarios (por ej. Factor V Leiden) o factores de riesgo adquiridos (por ej. deficiencia ATIII, síndrome antifosfolípido), edad avanzada, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, neoplasias, uso de anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y antecedentes de tabaquismo.

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos (ATEs), incluyendo trombosis venosa portal, en pacientes con enfermedad hepática crónica que reciben romiplostim. Romiplostim debe utilizarse con precaución en estas poblaciones. Deben seguirse las recomendaciones para el ajuste de la dosis (ver sección dosis y vía de administración).

Errores en la dosificación

Los errores en la dosificación, incluyendo sobredosis e infradosis, se han notificado en pacientes que reciben Nplate, se deben seguir las guías de cálculo de dosis y ajuste de dosis. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación exacta depende de una

DICTAMINADOR
MEDICO

09 MAY 2023

NOMBRE: *Rafael Riquelme*

FIRMA: *Rafael Riquelme*

A-52

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

dilución adicional tras la reconstitución, lo que puede aumentar el riesgo de errores de medicación (ver sección dosis y vía de administración).

La sobredosis puede dar lugar a un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios y asociarse con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, interrumpir Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosificación y administración. Una dosis insuficiente puede dar lugar a recuentos plaquetarios menores de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en los pacientes que reciben Nplate (ver secciones dosis y vía de administración, precauciones generales y manifestaciones y manejo sobre la dosificación o ingesta accidental).

Progresión de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) existentes

Se ha establecido un balance favorable riesgo/beneficio para romiplostim solo para el tratamiento de la trombocitopenia asociada a PTI (ver sección indicaciones terapéuticas) y no se debe utilizar romiplostim en otras condiciones clínicas asociadas con trombocitopenia.

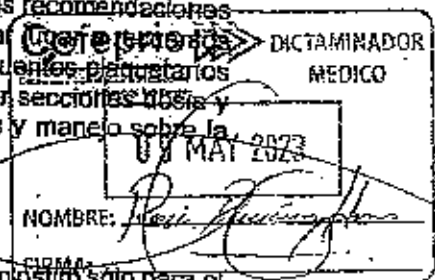
El diagnóstico de la PTI en adultos y en pacientes de edad avanzada debería haber sido confirmado por la exclusión de otras entidades clínicas que presentan trombocitopenia, y en particular, se debe excluir el diagnóstico de SMD. Se debe realizar un aspirado y biopsia de médula ósea en el curso de la enfermedad y tratamiento, sobre todo en pacientes mayores de 60 años de edad, que presenten síntomas sistémicos o signos anormales, tales como incremento de células blásticas en sangre periférica.

En estudios clínicos con romiplostim para el tratamiento de pacientes adultos con SMD, se notificaron casos de un incremento transitorio en el recuento de células blásticas y casos de progresión de la enfermedad de SMD a LAM. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo en pacientes con SMD tratados con romiplostim, se interrumpió prematuramente debido a un exceso en el número de progresiones de la enfermedad a LAM y a un aumento en los blastos circulantes de más del 10% en pacientes que recibían romiplostim. De los casos de progresión de la enfermedad de SMD a LAM que se observaron, los pacientes con clasificación RAEB-1 de SMD en la basal, fueron más propensos a presentar progresión de la enfermedad a LAM en comparación con los de SMD de riesgo más bajo.

Romiplostim no se debe utilizar fuera de estudios clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD ni a ninguna otra causa de trombocitopenia que no sea la PTI.

Pérdida de la respuesta a romiplostim

Una pérdida de respuesta o la incapacidad de mantener una respuesta plaquetaria con el tratamiento con romiplostim dentro del intervalo de dosis recomendado, debe motivar la búsqueda de los factores causales incluyendo la inmunogenicidad (ver sección reacciones secundarias y adversas) y el aumento de reticulina en la médula ósea (ver arriba).



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

A-53

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA.

Efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (incremento) en estudios toxicológicos no clínicos (ratas y monos) así como en pacientes con PTI. Pueden ocurrir anemia y leucocitosis de manera concomitante (dentro de un intervalo de 4 semanas) independientemente del estado del bazo. Sin embargo, se han observado con más frecuencia en pacientes que han sido sometidos previamente a una esplenectomía. Debería considerarse la monitorización de dichos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nplate sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. En los estudios clínicos, algunos pacientes experimentaron episodios de mareos transitorios de leves a moderados.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de romiplostim en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado que romiplostim atraviesa la barrera placentaria y aumenta los recuentos plaquetarios en el feto. En estudios con animales, también ocurrió pérdida post-implantación y un ligero aumento en la mortalidad perinatal de las crías (ver sección precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

No se recomienda el uso de romiplostim durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

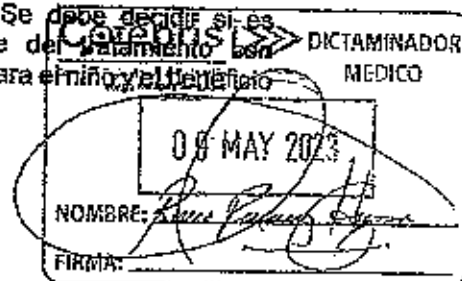
Se desconoce si romiplostim/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con romiplostim posterior a considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Con base en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 estudios clínicos controlados y 5 no controlados, la incidencia global de todas las reacciones adversas en pacientes tratados con romiplostim fue de 91.5% (248/271). La duración promedio de exposición a romiplostim en esta población en estudio fue de 50 semanas.

Las reacciones adversas de mayor gravedad que pueden ocurrir durante el tratamiento con Nplate incluyen: recurrencia de trombocitopenia y sangrado después del cese del tratamiento, aumento de la reticulina en la médula ósea,



NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

A-54

complicaciones trombóticas/tromboembólicas, errores en administración/dosificación y progresión de SMD existente a LAM. Las reacciones adversas más frecuentes observadas incluyeron reacciones de hipersensibilidad (incluyendo casos de erupción, urticaria y angioedema) y cefalea.

Listado tabulado de reacciones adversas

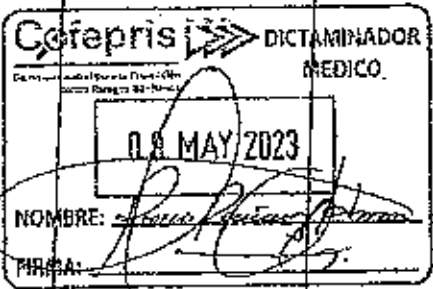
La frecuencia se define como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia y según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de incidencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior Rinitis***	Gastroenteritis Faringitis*** Conjuntivitis*** Infección en el oído*** Sinusitis***/* Bronquitis****	Gripe Infección localizada Nasofaringitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Mieloma múltiple Mielofibrosis 09 MAY 2023 NOMBRE: <i>[Firma]</i> FIRMA: <i>[Firma]</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trastornos de la médula ósea* Trombocitopenia* Anemia	Anemia aplásica Insuficiencia de la médula ósea Leucocitosis Esplenomegalia Trombocitemia Recuento plaquetario aumentado Recuento plaquetario anormal
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad*	Angioedema	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Intolerancia al alcohol Anorexia Pérdida de apetito Deshidratación Gota
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión Sueños anormales

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

A-85

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos Migraña Parestesia	Contracciones musculares involuntarias Disgeusia Hipoestesia Hipogeusia Neuropatía periférica Trombosis del seno transversal
Trastornos oculares			Hemorragia conjuntival Alteración en la acomodación visual Ceguera Alteración ocular Prurito ocular Aumento del lagrimeo Papiledema Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Infarto de miocardio Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos vasculares		Enrojecimiento	Trombosis venosa profunda Hipotensión Embolismo periférico Isquemia periférica Flebitis Tromboflebitis superficial Trombosis Eritromelalgia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo***	Embolia pulmonar*	Tos Rinorrea Garganta seca Disnea Congestión nasal Dolor al respirar

A-56

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

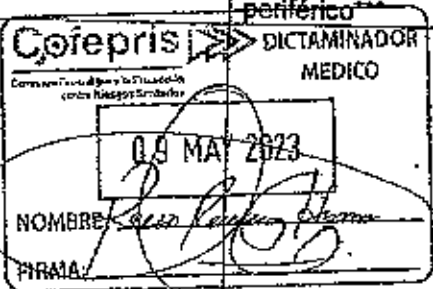
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal en la zona superior del abdomen***	Náusea Diarrea Dolor abdominal Estreñimiento Dispepsia	Vómito Hemorragia rectal Halitosis Disfagia Reflujo gastroesofágico Hematoquecia Hemorragia bucal Malestar estomacal Estomatitis Decoloración dental
Trastornos hepatobiliares			Trombosis venosa portal Aumento de transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Alopecia Reacción de fotosensibilidad Acné Dermatitis de contacto Sequedad de piel Eczema Eritema Erupción exfoliativa Crecimiento anormal de pelo Prurigo Púrpura Erupción papular Erupción pruriginosa Nódulos en la piel Olor anormal de la piel Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Tensión muscular Debilidad muscular Dolor en el hombro Espasmo muscular
		Artralgia Mialgia Espasmo muscular Dolor en las extremidades Dolor en la espalda Dolor óseo	

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

A-57

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios			Presencia de proteínas en orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Fatiga Edema periférico Enfermedad semejante a la gripe Dolor Astenia Pirexia Escalofríos Reacción en el lugar de la inyección Edema periférico***	Hemorragia en el lugar de la inyección Dolor en el pecho Irritabilidad Malestar Edema facial Sensación de calor Sensación de inquietud
Investigaciones			Aumento de presión arterial Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre Aumento de la temperatura corporal Pérdida de peso Aumento de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión	

* ver sección precauciones generales

** Reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de erupción, urticaria y angioedema

*** Reacciones adversas adicionales observadas en los estudios pediátricos

**** Reacciones adversas adicionales observadas en los pacientes adultos con PTI de hasta 12 meses de duración

Población de pacientes adultos con PTI de hasta 12 meses de duración

El perfil de seguridad de romiplostim fue similar entre los pacientes adultos, sin importar la duración de la PTI. En concreto, en el análisis integrado de la PTI ≤ 12 meses de duración (n = 311), se incluyeron 277 pacientes adultos de 9 estudios de PTI con PTI ≤ 12 meses de duración y que recibieron al menos una dosis de romiplostim (ver la sección propiedades farmacodinámicas). En este análisis integrado, las siguientes reacciones adversas (con incidencia del 5% o más y, al menos, 5% más frecuentes con Nplate que con placebo o el estándar de tratamiento)

A-55

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

se produjeron entre los pacientes que recibieron romiplostim con PTI de hasta 12 meses de duración, pero no se observaron entre los pacientes adultos con PTI de duración > 12 meses: bronquitis, sinusitis (informados comúnmente $\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Población pediátrica

En los estudios pediátricos, se trataron con romiplostim a 282 sujetos con PTI en 2 estudios clínicos controlados y 3 no controlados. La mediana de duración de exposición fue de 65.4 semanas. El perfil global de seguridad fue similar a lo observado en los estudios en sujetos adultos.

Las reacciones adversas se derivan de cada uno de los grupos aleatorizados de seguridad en PTI pediátrica (2 estudios clínicos controlados) y de los grupos de seguridad en PTI pediátrica (2 estudios clínicos controlados y 3 no controlados) donde la incidencia en los sujetos fue de al menos un 5% superior en el grupo de romiplostim comparado con el grupo placebo y al menos un 5% de incidencia en los sujetos tratados con romiplostim.

Las reacciones adversas más comunes en pacientes pediátricos con PTI a partir de 1 año fueron infecciones del tracto respiratorio superior, rinitis, tos, dolor orofaríngeo, dolor en la zona superior del abdomen, diarrea, erupción, fiebre, contusión (notificados como muy frecuentes ($\geq 1/10$)), y faringitis, conjuntivitis, infección en el oído, gastroenteritis, sinusitis, púrpura, urticaria y edema periférico (notificados como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)).

En los estudios pediátricos, se observaron las reacciones adversas adicionales: dolor orofaríngeo, dolor en la zona superior del abdomen, rinitis, faringitis, conjuntivitis, infección en el oído, sinusitis y edema periférico comparado con los observados en los estudios en adultos.

Algunas de las reacciones adversas observadas en adultos y que se notificaron en sujetos pediátricos con mayor frecuencia incluyeron tos, diarrea, erupción, fiebre y contusiones, como muy frecuentes ($\geq 1/10$) y como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) púrpura y urticaria.

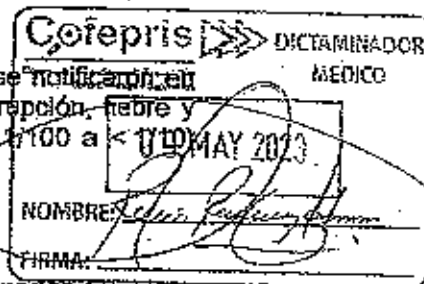
Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones listadas a continuación han sido consideradas relacionadas con el tratamiento con romiplostim.

Acontecimientos hemorrágicos

Durante todo el programa clínico de PTI en adultos, se observó una relación inversa entre los acontecimientos hemorrágicos y el recuento plaquetario. Todos los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos (grado ≥ 3) ocurrieron con recuentos plaquetarios de $< 30 \times 10^9/L$. Todos los acontecimientos hemorrágicos grado ≥ 2 ocurrieron con recuentos plaquetarios $< 50 \times 10^9/L$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de acontecimientos hemorrágicos entre Nplate y los pacientes tratados con placebo.

En dos estudios controlados con placebo en adultos, se notificó en 9 pacientes un acontecimiento hemorrágico que se consideró grave (5 [6.0%] romiplostim, 4 [9.8%] placebo; Razón de momios [romiplostim/placebo] = 0.59; IC del 95% = (0.15; 2.31)).



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

A-59

Los acontecimientos hemorrágicos que fueron de grado 2 o mayor se notificaron en 15% de los pacientes tratados con romiplostim y en 34% de los pacientes tratados con placebo (Razón de momios; [romiplostim/placebo] = 0.35; IC del 95% = (0.14; 0.85)).

En un estudio pediátrico fase 3, la media (desviación estándar (DE)) del número de episodios hemorrágicos fue 1.9 (4.2) para el grupo de romiplostim y 4.0 (6.9) para el grupo placebo.

Trombocitosis

Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 estudios clínicos controlados y 5 no controlados, se notificaron 3 acontecimientos de trombocitosis, n = 271. No se notificaron secuelas clínicas relacionadas con el recuento plaquetario elevado en ninguno de los 3 pacientes.

La trombocitosis en sujetos pediátricos ocurrió de forma poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), con una incidencia de 1 (0.4%). La incidencia fue también de 1 (0.4%) para cualquier grado ≥ 3 o trombocitosis grave.

Trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento

Con base en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 estudios clínicos controlados y 5 no controlados, se notificaron 4 acontecimientos de trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento, n = 271 (ver sección precauciones generales).

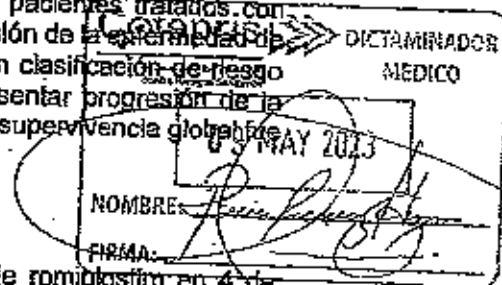
Progresión de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) existentes

En un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes adultos con SMD, se interrumpió prematuramente el tratamiento con romiplostim debido a un incremento numérico de casos de progresión de la enfermedad de SMD a LAM y aumento transitorio en el recuento de células blásticas en pacientes tratados con romiplostim comparado con placebo. De los casos de progresión de la enfermedad de SMD a LAM que se observaron, los pacientes con SMD con clasificación de riesgo RAEB-1 al inicio del estudio, fueron más propensos a presentar progresión de la enfermedad a LAM (ver sección precauciones generales). La supervivencia global fue similar al placebo.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

En los estudios clínicos, se interrumpió la administración de romiplostim en 4 de 271 pacientes adultos debido a la aparición de depósitos de reticulina en la médula ósea. En 6 pacientes adicionales, se observó reticulina tras la realización de biopsia de la médula ósea (ver sección precauciones generales).

En un estudio clínico pediátrico (ver la sección propiedades farmacodinámicas), de los sujetos con una biopsia evaluable de médula ósea, 5 de los 27 sujetos (18.5%) desarrollaron un aumento de la reticulina 1 año después de la exposición a romiplostim (cohorte 1) y 17 de los 36 sujetos (47.2%) desarrollaron un aumento de la reticulina 2 años después de la exposición a romiplostim (cohorte 2). Sin embargo, ninguno de ellos mostró ninguna anomalía de la médula ósea que fuera inconsistente con un diagnóstico subyacente de PTI al inicio o durante el tratamiento.



A-60

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Inmunogenicidad

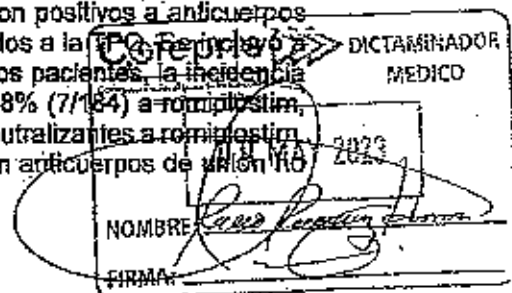
En estudios clínicos, pacientes adultos con PTI fueron evaluados para conocer la presencia de anticuerpos anti romiplostim y TPO. Mientras que el 5.7% (80/1046) y 3.2% (33/1046) de los sujetos fueron positivos al desarrollo de anticuerpos de unión anti romiplostim y TPO respectivamente, sólo 4 sujetos dieron positivo a los anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. Sin embargo, estos anticuerpos no generaron una reacción cruzada con la TPO endógena. De los 4 sujetos, 2 sujetos dieron negativo a los anticuerpos neutralizantes contra romiplostim en el último punto de evaluación del sujeto (positivo transitorio) y 2 sujetos siguieron siendo positivos en el último punto de evaluación del sujeto (anticuerpos persistentes). La incidencia de anticuerpos pre-existentes anti romiplostim y TPO fue del 3.3% (35/1046) y 3.0% (31/1046), respectivamente.

En estudios pediátricos, la incidencia de anticuerpos de unión a romiplostim en cualquier momento fue 9.6% (27/282). De los 27 sujetos, 2 tenían previamente anticuerpos no neutralizantes de unión a romiplostim al inicio del estudio. Adicionalmente, 2.8% (8/282) desarrollaron anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 3.9% (11/282) de los sujetos tuvieron anticuerpos de unión a la TPO en cualquier momento durante el tratamiento con romiplostim. De estos 11 sujetos, 2 tenían previamente anticuerpos no neutralizantes de unión a la TPO. Un sujeto (0.35%) tuvo un resultado débilmente positivo después del inicio para anticuerpos neutralizantes contra la TPO durante la participación en el estudio (y resultados consistentemente negativos para anticuerpos contra el romiplostim) con un resultado negativo al inicio. El sujeto presentó una respuesta de anticuerpos transitoria para los anticuerpos neutralizantes contra la TPO, con un resultado negativo en el último punto de evaluación del sujeto medido durante el periodo del estudio.

En un estudio de registro post-comercialización, se incluyeron 19 pacientes pediátricos. La incidencia de anticuerpos de unión a romiplostim después del tratamiento fue 16% (3/19), de los cuales 5.3% (1/19) fueron positivos a anticuerpos neutralizantes a romiplostim. No hubo anticuerpos detectados a la TPO. En un estudio de registro post-comercialización, se incluyeron 184 pacientes adultos en este estudio; para estos pacientes, la incidencia de anticuerpos de unión después del tratamiento fue de 3.8% (7/184) a romiplostim, de los cuales 0.5% (1/184) fueron positivos a anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 2.2% (4/184) de pacientes adultos desarrollaron anticuerpos de unión no neutralizantes contra la TPO.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas por correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o farmacovigilanciame@amgen.com



9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios de interacciones. Se desconocen las interacciones potenciales de romiplostim con medicamentos administrados conjuntamente a consecuencia de la unión a proteínas plasmáticas.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Los medicamentos empleados en el tratamiento de la PTI en combinación con romiplostim en estudios clínicos fueron corticosteroides, danazol y/o azatioprina.

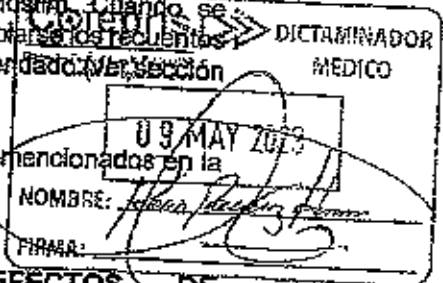
9-61

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

inmunoglobulina intravenosa (IGIV) e inmunoglobulina anti-D. Cuando se combine romiplostim con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI deben controlarse los recuentos plaquetarios a fin de evitar recuentos plaquetarios fuera del intervalo recomendado (ver sección dosis y vía de administración).

Debe reducirse o interrumpirse la administración de corticoesteroides, danazol y azatioprina cuando se administran en combinación con romiplostim. Cuando se reduzcan o interrumpan otros tratamientos para la PTI deben controlarse los recuentos plaquetarios a fin de evitar que se sitúen fuera del intervalo recomendado (ver sección dosis y vía de administración).

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección precauciones generales.



10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Se realizaron estudios toxicológicos de dosis múltiples de romiplostim en ratas durante 4 semanas y en monos durante 6 meses. En general, los efectos observados durante estos estudios estaban relacionados con la actividad trombopoyética de romiplostim y fueron similares independientemente de la duración del estudio. Las reacciones en el lugar de inyección también estaban relacionadas con la administración de romiplostim. Se ha observado mielofibrosis en la médula ósea de las ratas a todos los niveles de dosis evaluados. En estos estudios, no se observó mielofibrosis en animales tras un periodo de recuperación de 4 semanas después del tratamiento, lo que indicó reversibilidad.

En un estudio de toxicología de 1 mes de duración en ratas y monos, se observó una disminución leve del recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina. También se detectó un efecto estimulante en la producción de leucocitos, con un ligero aumento en los recuentos sanguíneos periféricos de neutrófilos, linfocitos, monocitos y eosinófilos. En el estudio crónico en monos de mayor duración, no se observaron efectos en los linajes eritroides y leucocitarios al administrar romiplostim durante 6 meses y al reducir su administración de tres veces a la semana a una. Además, en los estudios pivotaes de fase 3, romiplostim no afectó a los linajes de glóbulos rojos y blancos en comparación con los sujetos que recibieron placebo.

Debido a la formación de anticuerpos neutralizantes, los efectos farmacodinámicos de romiplostim en ratas disminuían con frecuencia con una duración prolongada de la administración. Los estudios toxicocinéticos no mostraron interacción de los anticuerpos en las concentraciones medidas. Aunque en los estudios con animales se probaron dosis elevadas, debido a las diferencias entre las especies de laboratorio y los humanos en relación con la sensibilidad ante los efectos farmacodinámicos de romiplostim y el efecto de los anticuerpos neutralizantes, no se pueden calcular de forma confiable los márgenes de seguridad.

Carcinogénesis

No se ha evaluado el potencial carcinogénico de romiplostim. Por tanto, el riesgo de carcinogénesis potencial en humanos sigue sin conocerse.

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

A-62

Toxicidad reproductiva

En todos los estudios en la fase de desarrollo se formaron anticuerpos neutralizantes, que pueden tener efectos de inhibición sobre romiplostim. En los estudios de desarrollo embrionario en ratones y ratas, sólo se observaron reducciones del peso corporal de la madre en ratones. En los ratones había signos de un aumento de pérdidas postimplantación. En los estudios de desarrollo pre y postnatal en ratas se observó un aumento de la duración de la gestación y un ligero aumento en la incidencia de mortalidad perinatal de las crías. Se sabe que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en las ratas y puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo y estimular la producción plaquetaria del feto. No se han observado efectos de romiplostim sobre la fertilidad en ratas.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe permanecer bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas.

Posología

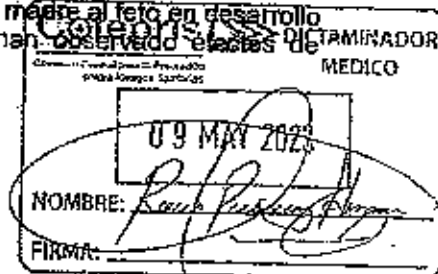
Nplate debe administrarse una vez a la semana como inyección subcutánea.

Dosis Inicial

La dosis inicial de romiplostim es de 1 mcg/kg, calculada en función del peso corporal real.

Cálculo de la dosis

El volumen para administrar romiplostim se calcula en función del peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto.



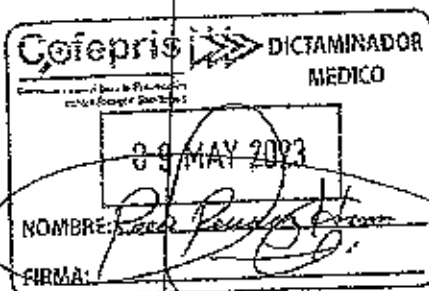
ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

A-23

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Tabla 1 Guía para el cálculo de la dosis individual del paciente y el volumen de administración de romiplostim

Dosis individual del paciente (mcg)	Dosis individual del paciente (mcg) = peso (kg) × dosis en mcg/kg Al calcular la dosis inicial se debe utilizar siempre el peso corporal real del paciente en el momento de iniciar el tratamiento. - En adultos, los ajustes de dosis posteriores se basan solo en cambios en el recuento plaquetario. - En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis posteriores se basan en cambios en el recuento plaquetario y en cambios en el peso corporal. Se recomienda reevaluar el peso corporal cada 12 semanas.
Si la dosis individual del paciente es ≥ 23 mcg	Reconstituir el producto liofilizado como se describe en la sección precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones. La concentración resultante es de 500 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = dosis individual del paciente (mcg) / 500 mcg/mL (Redondear el volumen al centésimo mililitro más cercano)
Si la dosis individual del paciente es < 23 mcg	Se requiere dilución para asegurar la dosis exacta. Reconstituir el producto liofilizado y diluirlo después como se describe en la sección precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones. La concentración resultante es 125 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = dosis individual del paciente (mcg) / 125 mcg/mL (Redondear el volumen al centésimo mililitro más cercano)
Ejemplo	La dosis inicial de un paciente de 10 kg es 1 mcg/kg de romiplostim. Dosis individual del paciente (mcg) = 10 kg × 1 mcg/kg = 10 mcg Debido a que la dosis es < 23 mcg, se requiere dilución para asegurar la dosis exacta. Reconstituir el producto liofilizado y diluirlo después como se describe en la sección precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones. La concentración resultante es 125 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = 10 mcg / 125 mcg/mL = 0.08 mL



Ajustes de la dosis

Para calcular la dosis debe utilizarse siempre el peso corporal real del paciente en el momento de iniciar el tratamiento. La dosis semanal de romiplostim debe aumentarse en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente alcance un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$. Hay que evaluar los recuentos plaquetarios semanalmente hasta alcanzar un recuento estable ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante al menos 4 semanas sin ajuste de la dosis). Posteriormente hay que evaluar los recuentos plaquetarios mensualmente y realizar los ajustes de dosis apropiados, de acuerdo con la tabla de ajuste de dosis (tabla 2) para mantener el recuento plaquetario dentro del rango recomendado. Ver la

A-64

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

siguiente tabla 2 para ajustes de dosis y monitoreo. No se debe sobrepasar la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg.

Tabla 2. Guía para el ajuste de dosis basado en el recuento plaquetario

Recuento de plaquetas ($\times 10^9/L$)	Acción
< 50	Aumentar la dosis semanal en 1 mcg/kg
> 150 durante dos semanas consecutivas	Disminuir la dosis semanal en 1 mcg/kg
> 250	No administrar; continuar monitoreando el recuento plaquetario semanalmente. Después de que el recuento plaquetario haya descendido a < 150 $\times 10^9/L$, reiniciar la administración con una dosis semanal reducida en 1 mcg/kg.

Debido a la variabilidad interindividual de la respuesta plaquetaria, en algunos pacientes el recuento plaquetario puede caer bruscamente por debajo de $50 \times 10^9/L$ tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento. En estos casos, si es clínicamente adecuado, pueden considerarse niveles de corte del recuento plaquetario más elevados para la reducción de dosis ($200 \times 10^9/L$) y la interrupción del tratamiento ($400 \times 10^9/L$) de acuerdo con el criterio médico.

La pérdida de respuesta o la incapacidad de mantener una respuesta plaquetaria con romiplostim dentro del intervalo de dosis recomendado debe motivar la búsqueda de los factores causales (ver sección precauciones generales, pérdida de la respuesta a romiplostim).

Interrupción del tratamiento

Debe interrumpirse la administración de romiplostim si, después de cuatro semanas de tratamiento a la mayor dosis semanal de 10 mcg/kg, el recuento plaquetario no aumenta hasta un nivel suficiente que evite hemorragias clínicamente relevantes.

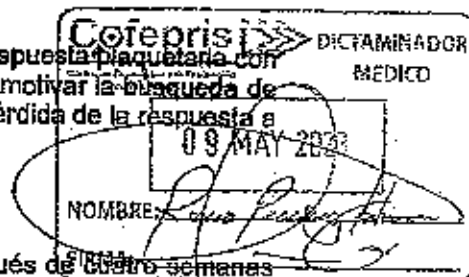
Los pacientes deben ser evaluados clínicamente de forma periódica y el médico que administra el tratamiento debe decidir la continuación del mismo de manera individualizada, y en pacientes no esplenectomizados, se debe incluir la evaluación relativa a la esplenectomía. Es posible que reaparezca la trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento (ver sección precauciones generales).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se han observado diferencias globales de seguridad o eficacia entre pacientes < 65 y ≥ 65 años de edad. Aunque según estos datos no se requiere un ajuste de la pauta posológica en pacientes de edad avanzada, se aconseja precaución, teniendo en cuenta el reducido número de pacientes de edad avanzada incluidos en los estudios clínicos realizados hasta la fecha.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de romiplostim en niños menores de 1 año de edad.



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

9-65

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar romiplostim en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (escala Child-Pugh ≥ 7) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal en pacientes con trombocitopenia asociada a insuficiencia hepática tratada con agonistas de la trombopoietina (TPO) (ver sección precauciones generales).

Si el uso de romiplostim se considera necesario, el recuento de plaquetas debe vigilarse estrechamente para minimizar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos formales en estas poblaciones de pacientes. Nplate debe administrarse con precaución a estos pacientes.

Método de administración

Vía subcutánea.

Una vez reconstituido el polvo, la solución inyectable de Nplate se administra por vía subcutánea. El volumen de inyección puede ser muy pequeño. Durante la preparación de Nplate, se debe tener cuidado en el cálculo de la dosis y en la reconstitución con el volumen correcto de agua estéril para preparaciones inyectables. Si la dosis individual calculada del paciente es menor que 23 mcg, para asegurar una dosis exacta, se requiere una dilución con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) estéril y sin conservantes (ver sección precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones). Debe prestarse una atención especial para asegurar que el volumen apropiado de Nplate se extrae del frasco ampula para la administración subcutánea. Debe emplearse una jeringa con graduaciones de 0.01 mL.

La autoadministración de Nplate no se permite en pacientes pediátricos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la siguiente sección.

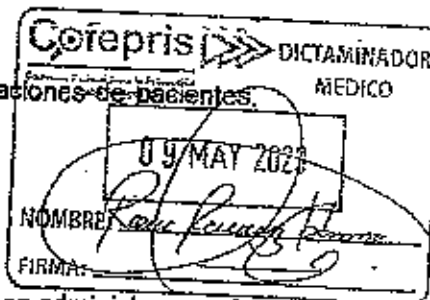
Precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones

Reconstitución

Nplate es un medicamento estéril, pero sin conservantes y está indicado para un solo uso. Nplate se debe reconstituir de acuerdo con una buena práctica aseptica.

Nplate 250 microgramos polvo para solución inyectable

Nplate 250 microgramos polvo para solución inyectable se debe reconstituir con 0.72 mL de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen de producto final de 0.5 mL. En cada frasco ampula se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 250 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del frasco ampula).



A-66

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Nplate 500 microgramos polvo para solución inyectable

Nplate 500 microgramos polvo para solución inyectable se debe reconstituir con 1.2 mL de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen de producto final de 1 mL. En cada frasco ampula se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 500 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del frasco ampula).

Contenido del frasco ampula:

Frasco ampula de un solo uso de Nplate	Contenido total de romiplostim en el frasco ampula		Volumen de agua estéril para preparaciones inyectables		Volumen y producto final	Concentración final
250 mcg	375 mcg	+	0.72 mL	=	250 mcg en 0.50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	+	1.20 mL	=	500 mcg en 1.00 mL	500 mcg/mL

Solo se debe utilizar agua estéril para preparaciones inyectables para reconstituir el medicamento. No deben utilizarse soluciones de cloruro de sodio o agua bacteriostática para reconstituir el medicamento.

El agua para preparaciones inyectables debe inyectarse dentro del frasco ampula. Durante la disolución, debe realizarse un movimiento circular suave e invertir el contenido del frasco ampula. No hay que sacudir ni agitar vigorosamente el frasco ampula. Por lo general, tarda menos de 2 minutos la disolución de Nplate. Inspeccionar visualmente la solución en busca de partículas o decoloraciones antes de su administración. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora y no debe administrarse si se observan partículas o decoloración.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución del medicamento.

El desecho del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Dilución (se requiere cuando el cálculo de la dosis individual del paciente es menor a 23 mcg)

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes designados de agua estéril para preparaciones inyectables resulta en una concentración de 500 mcg/mL en todos los tamaños de frascos ampula. Si el cálculo de la dosis individual del paciente es menor de 23 mcg (ver sección dosis y vía de administración).

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Guías de dilución:

Frasco ampula de un solo uso de Nplate	Añadir este volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) estéril y sin conservantes al frasco ampula reconstituido	Concentración después de dilución
250 mcg	2.25 mL	125 mcg/mL
500 mcg	3.75 mL	125 mcg/mL

B-67

NPLATE®
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

La solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) estéril y sin conservantes solo se debe utilizar para dilución. No se debe utilizar para la dilución dextrosa (5%) en agua o agua estéril para preparaciones inyectables. No se ha probado ningún otro diluyente.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO SOBRE LA DOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se observaron efectos adversos en ratas a las que se administró una dosis única de 1,000 mcg/kg o en monos tras la administración repetida de romiplostim a 500 mcg/kg (100 ó 50 veces la dosis clínica máxima de 10 mcg/kg, respectivamente).

En caso de sobredosis, los recuentos plaquetarios pueden aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios son excesivamente elevados, interrumpir Nplate y monitorear el recuento plaquetario. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración (ver secciones dosis y vía de administración y precauciones generales).

13. PRESENTACIONES

Nplate está disponible en una caja conteniendo 1 frasco ampula, ya sea:

- Presentación con 250 mcg/0.5 mL: 375mcg de romiplostim e instructivo anexo.
- Presentación con 500 mcg/1 mL: 625 mcg de romiplostim e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

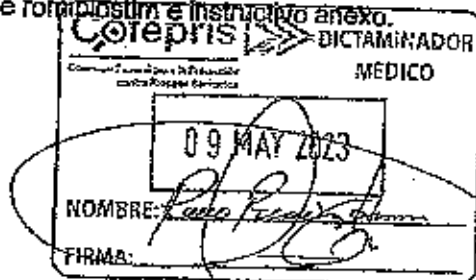
Su venta requiere receta médica
Manténgase fuera del alcance de los niños
No administrar a niños menores de 1 año
No se use durante el embarazo y la lactancia
Literatura exclusiva para médicos
Consérvese en refrigeración (entre 2°C y 8°C).
No congelar.

Conservar en el empaque original para protegerlo de la luz.
Cuando se conserve en el empaque original, puede estar fuera de refrigeración durante un período de 30 días a temperatura ambiente (hasta 25°C).

Reporte cualquier reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o farmacovigilanciame@amgen.com

15. NOMBRE Y DIRECCIÓN DE LABORATORIO

Representante legal:
Amgen México, S.A. de C.V.
Av. Vasco de Quiroga No. 3000, piso 4, Col. Santa Fe,
C.P. 01210, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.



SECRETARÍA DE SALUD

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
MODIFICACIÓN DEL OFICIO DE RECONOCIMIENTO DE PRODUCTO HUÉRFANO No

143300EL870048 X

No DE SOLICITUD

233300EL870269

No DE SOLICITUD ANTERIOR

233300EL870171

Con fundamento en lo dispuesto por los artículos 4° párrafo cuarto, 8, 14 y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 1°, 2°, 3° fracción XXIV, 4° fracción III, 17 Bis, 102, 103, 194 último párrafo, 197, 224-Bis, 224-Bis-1 de la Ley General de Salud; 2° fracción I, 17, 26, 39 fracción XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1°, 2°, 3° y 8° de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1°, 2° inciso C fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 3 fracción I inciso b y fracción XIII y 10 fracciones VIII y X del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, se autoriza la modificación del oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano al tenor siguiente:

Titular: Amgen Inc.
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, EUA.

CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Denominación Distintiva:	KYPROLIS
Denominación Genérica:	Carfilzomib
Forma Farmacéutica:	Solución
Fabricante del Fármaco:	HAS Healthcare Advanced Synthesis SA. Via Industria 24, 6710 Biasca, Suiza. Amgen Singapore Manufacturing Pte. Ltd. 1 Tuas View Drive Singapore 637026, Singapur.
Fabricante del Medicamento:	Pathen Manufacturing Services, LLC. 5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834, Estados Unidos. Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company. Pottery Road, Dun Laoghaire, Dublin, Irlanda.
Acondicionado por:	Acondicionador primario. Pathen Manufacturing Services, LLC. 5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834, Estados Unidos. Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company. Pottery Road, Dun Laoghaire, Dublin, Irlanda. Acondicionador secundario. Sharp Corporation. 7451 Keebler Way Allentown, Pennsylvania 18106, Estados Unidos. Amgen Manufacturing Limited. State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777-4080.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Distribuido por:

 Amgen México, S.A. de C.V. (Importador).
 Autopista México-Querétaro Km 34.5, Nave 7, Int. 6 y 6A, Col. Rancho San Isidro, C.P. 54740,
 Cuautlán Izcalli, México, México.

Representante legal:

 Amgen México, S.A. de C.V.
 Av. Vasco de Quiroga No. 3000, Piso 4, Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón, Ciudad de México,
 México.

Fecha de expedición:

13 de diciembre de 2023.

Fecha de vencimiento:

22 de junio de 2024.

Presentaciones:

Caja de cartón con un frasco ampula de 60 mg (60 mg en 30 mL equivalente a 2 mg/mL).

Envase para la Solución:

Frasco ampula de vidrio tipo I incoloro.

Vida útil:

 36 meses, conservado entre 2°C y 8°C. No congelar. Para el fabricado en Amgen Technology (Ireland)
 Unlimited Company.

 24 meses, conservado entre 2°C y 8°C. No congelar. Para el fabricado en Patheon Manufacturing
 Services, LLC.

Indicación Terapéutica:

 Kyprolis está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o
 refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia en combinación con: Lenalidomida y
 dexametasona; o Dexametasona; o Daratumumab y dexametasona.
 Kyprolis está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple
 en recaída o refractario, y que hayan recibido una o más líneas de terapia.

Contraindicaciones:

 Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, durante el embarazo y la lactancia, en menores de
 18 años.

Fórmula

60.0 mg

Cada Frasco ampula con polvo liofilizado

contiene:

Fármaco

Carfilzomib

60.000 mg

 Se agregan 60.0 mg de Carfilzomib para que el producto
 reconstituido proporcione un volumen extraíble de 60 mg/30
 mL (concentración final 2 mg/mL).

Aditivos

Sulfobutiléter beta-ciclodextrina

3000.00 mg

 Las cantidades expresadas son considerando que el ajuste del
 volumen final después de la reconstitución con agua estéril
 para inyecciones es de 30.0 mL, asegurando un volumen
 extraíble de 30 mL.

Ácido cítrico anhidro

57.70 mg

 Las cantidades expresadas son considerando que el ajuste del
 volumen final después de la reconstitución con agua estéril
 para inyecciones es de 30.0 mL, asegurando un volumen
 extraíble de 30 mL.

Hidróxido de sodio

GS

Agua para inyectables

GS

Nitrógeno

GS

Se emplea en el proceso de fabricación.

Vía de administración:

Intravenosa.

Consideración de uso:

Inyectable.

Observaciones al reconocimiento de producto huérfano:

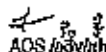
- Se le informa que de conformidad con la legislación mexicana aplicable, por el momento su producto no requiere de Registro Sanitario; sin embargo en caso de que posteriormente deba ser registrado, por motivo de reformas a la legislación vigente deberán solicitar en un plazo no mayor de 30 días ante esta autoridad el registro correspondiente.
- Con el presente oficio podrán solicitar los permisos de importación de su producto.
- Se modifica el oficio de reconocimiento de Producto Huérfano por:
Actualización de la dirección del distribuidor e importador Amgen México, S.A. de C.V., en marbetes y oficio de reconocimiento, pasando de: Carretera Lago de Guadalupe Km. 27.5, Nave 4, Lote 2-C1, C2, C31, Col. San Pedro Barrientos, C.P. 54010, Tlalnepanitla de Baz, México, México, a: Autopista México-Querétaro Km 34.5, Nave 7, Int 6 y 6A, Col. Rancho San Isidro, C.P. 54740, Cuautitlán Izcalli, México, México.
- Actualización en la dirección del Instructivo del Representante legal Amgen México, S.A. de C.V., pasando de: Carretera Lago de Guadalupe Km. 27.5, Nave 4, Lote 2-C1, C2, C31, Col. San Pedro Barrientos, C.P. 54010, Tlalnepanitla de Baz, México, México, a: Av. Vasco de Quiroga No. 3000, Piso 4, Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.
- Deberán confirmar el plazo de caducidad tentativo con estudios de estabilidad a largo plazo, por adición del fabricante de fármaco, Amgen Singapore Manufacturing Pte. Ltd.
- Para el presente reconocimiento deberán cumplir con las actividades de Farmacovigilancia descritas en la legislación vigente tal y como se establece en la NOM-220-SSA1-2016. Instalación y operación de la Farmacovigilancia, en específico lo establecido en el numeral 8.4.1.4.
- Este producto deberá ser prescrito y supervisado únicamente por médico especialista.
- Queda prohibido realizar cualquier tipo de publicidad relacionada con el presente producto; sin embargo, dentro de las asociaciones de pacientes e instituciones de salud en las que sea administrado podrá promoverse información con fines de orientación para el correcto uso del mismo con el personal médico y los pacientes.
- La información contenida en los anexos del presente oficio deberá ser la que se utilizará para la comercialización del producto.
- Primera Prórroga No de oficio 163300EL870098 emitida el 31 de agosto de 2016.
- Segunda Prórroga No de oficio 183300EL870060 emitida el 27 de junio de 2018.
- Tercera prórroga No de oficio 203300EL870036 emitida el 24 de junio de 2020.
- Cuarta prórroga No de oficio 223300EL870104 emitida el 22 de junio de 2022.
- Con base en el artículo 189 del Reglamento de Insumos para la Salud se autoriza plazo de 240 días para agotar existencias del material impreso y/o producto terminado con las condiciones previas a esta autorización.
- Se hace de su conocimiento, que cuenta con un plazo de diez días hábiles, contados a partir del día siguiente hábil al en que surta la notificación del presente, para someter la petición de Corrección Interna, en su caso, debiendo agregar documentación que estime necesaria, que sustente la petición, cabe decir que, el plazo señalado es improrrogable, con el APERCIBIMIENTO que en caso de no ingresar en tiempo y forma la solicitud en términos de los artículos 28, 32 y 59 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, su trámite será improcedente.

Anexos: 145.

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN.
DIRECTOR EJECUTIVO DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS

JOSÉ ANTONIO SULCA VERA

Con fundamento en lo dispuesto por el artículo DÉCIMO PRIMERO del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan, en los Órganos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de abril de 2010.

AOS 
AOS/jp/vh/h

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO


**COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS**
CENTRO INTEGRAL DE SERVICIOS
Comprobante de Trámite


USO EXCLUSIVO COFEPRIS 243300EL870049 29/02/2024 11:07 hrs.		FORMATO DE ESCRITO LIBRE Tipo de Trámite: AUTORIZACION SANITARIA Homoclave del Trámite: 28 FEB 2024 Subtipo: REGISTRO SANITARIOS DE MEDICAMENTOS Modalidad: SOLICITUD DE OFICIO DE RECONOCIMIENTO COMO MEDICAMENTO HUERFANO	
R.F.C. O C.U.R.P.:		AME 060622FA5	
NOMBRE O RAZÓN SOCIAL:		AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.	
DOMICILIO:		AUTOPISTA MÉXICO-QUERÉTARO KM 34.5 NAVE 7, INT. 6 Y 6A	
REPRESENTANTE LEGAL O RESPONSABLE SANITARIO:		CLAUDIA RAMÍREZ TORRES	
NÚMERO DE INGRESO DE REFERENCIA:			
ANEXOS:		OTROS: ANEXA UN BLOQUE DE INFORMACIÓN EN RELACIÓN AL OFICIO NO. 233300EL870269.	
LLAVE DE PAGO:			
REGISTRO SANITARIO:			
MODO DE INGRESO Y ENTREGA:		CENTRO INTEGRAL DE SERVICIOS VENTANILLA	
IMPORTANTE: Con la finalidad de atender su petición con apego a la prerrogativa contenida en el artículo 81 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, su trámite se someterá a una primera revisión de conformidad con el "Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Nacional de Mejora Regulatoria" para constatar que su petición y el expediente que la acompaña, contengan cada uno de los documentos con los que pretende acreditar los requisitos que debe cumplir en su petición; en caso de no presentar alguno de estos documentos, no se le dará el trámite correspondiente y se le regresará para que subsane la documentación faltante. Lo anterior, respetando en todo momento su derecho de poder presentar nuevamente su trámite con toda la documental completa requerida, en cumplimiento de los requisitos formales para el ingreso de su trámite establecidos en el mencionado Acuerdo. Para obtener información sobre la disponibilidad de sus trámites usted podrá consultarlos en nuestra página "www.gob.mx/cofepris" en Ligas de Interés haga click en Centro Integral de Servicios y seleccione "Consulta de Resoluciones Disponibles" o bien comunicarse al Centro de Atención Telefónica al número: 800 033 5030. De conformidad con lo establecido en la fracción II del artículo 35 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo acepta recibir todo tipo de notificaciones referentes al presente trámite a través del correo electrónico.			

LOS DATOS POR FAVOR SON CORRECTOS
 ROSA MORALES RUINO 29-02-2024

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO



Ciudad de México a, 27 de febrero de 2024

**COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS**

**ASUNTO: Solicitud de Renovación de Oficio de Reconocimiento de
Medicamento Huérfano Kyprolis (Carfilzomib).**

**DR. NATÁN ENRÍQUEZ RÍOS
COMISIONADO DE AUTORIZACIÓN SANITARIA**

Por este medio nos permitimos solicitar la renovación del Oficio de Reconocimiento para el producto huérfano Kyprolis® (Carfilzomib).

El producto Kyprolis® está reconocido como producto huérfano para el tratamiento de *pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia en combinación con: Lenalidomida y dexametasona; o Dexametasona; o Daratumumab y dexametasona.*

Kyprolis esta indicado como agente unido para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario, y que han recibido una o más líneas de terapia.

A continuación, se describe la documentación que acompaña la presente solicitud, misma que cumple con el Art. 153 del RIS y requerimientos establecidos por esta H. Comisión.

Solicitud de Renovación

1. Carta solicitud de renovación.

Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano

2. Copia de la última modificación del oficio de reconocimiento de producto huérfano No. 143300EL870048, Oficio No. 233300EL870269 con fecha de emisión del 13 de diciembre de 2023.

Documentos Legales

3. Copia certificada, apostillada y vigente de la Licencia de fabricación a favor del titular Amgen Inc., emitida por la autoridad regulatoria FDA (*por sus siglas en ingles Food and Drugs Administration*).

Conforme a las condiciones de autorización de nuestro medicamento huérfano Kyprolis®, bajo el esquema de Requisito de no planta en México, es importante aclarar que las condiciones de Representación legal por parte del titular Amgen Inc., EUA favor de Amgen de México, S.A. de C.V., se mantiene sin cambio, conforme a la Carta de Representación legal presentada por nosotros en la solicitud inicial de Reconocimiento de Kyprolis® como Medicamento-huérfano, la cual fue evaluado y aprobado por esta H. Comisión. Por dicha razón, el documento en cuestión no es presentado en nuestra solicitud de Renovación.

**ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS**



4. Certificado de BPF a favor de los fabricantes del principio activo Carfilzomib:
 - 4.1. HAS Healthcare Advanced Synthesis S.A., con domicilio en Via Industria 24, 6710 Biasca, Suiza.
 - 4.2. Amgen Singapore Manufacturing Pte. Ltd., con domicilio en 1 Tuas View Drive Singapore 637026, Singapur.
5. Certificado de BPF a favor de los fabricantes y acondicionadores primarios del producto terminado.
 - 5.1. Patheon Manufacturing Services, LLC, con domicilio en 5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834, EUA.
Es importante mencionar que el domicilio declarado para este sitio de fabricación incluye el siguiente número adicional "27834-8628"; sin embargo, este último fue colocado por la Autoridad regulatoria, debido a que el alcance de la visita consideró las áreas de almacenamiento y Laboratorios, tal y como se describe en la página 3 de 3 del Eudra GMP presentado. Por tal motivo no deberá considerarse como parte del domicilio de las áreas de fabricación y acondicionamiento.
 - 5.2. Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company., con domicilio en Pottery Road, Dun Laoghaire, Dublin, Irlanda.
6. Certificado de BPF a favor de los acondicionadores secundarios del producto terminado.
 - 6.1. Sharp Corporation., con domicilio en 7451 Keebler Way Allentown, Pennsylvania 18106, EUA.
 - 6.2. Amgen Manufacturing Limited., con domicilio en State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777-4060.

Marbetes, Instructivo e Información para Prescribir

7. Copia de los últimos marbetes e instructivos aprobados.
8. Copia de los últimos instructivos aprobados.
9. Copia de la última IPP aprobada en su versión amplia.
10. Copia de la última IPP aprobada en su versión reducida.

Proyectos de Marbetes, Instructivo e Información para Prescribir

11. Proyectos de marbetes e instructivos aprobados.
12. Proyectos de instructivo aprobado.
13. Proyectos de IPP aprobada en su versión amplia.
14. Proyectos de IPP aprobada en su versión reducida.

Certificado de Producto Farmacéutico

15. Copia certificada, apostillada y vigente del Certificado de Producto Farmacéutico del producto Kyprolis emitido por la Agencia regulatoria de referencia FDA.

Artes vigentes del producto

16. Impresión a color de las artes gráficas de Caja de cartón, etiqueta de frasco e instructivo anexo de nuestro medicamento Kyprolis® (Carfilzomib).

Epidemiología en México

17. Carta sobre la epidemiología en México con el número de casos de pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia.



- 17.1. Referencias bibliográficas actualizadas en el que se demuestre que el Mieloma múltiple en recaída o refractario en pacientes adultos sea considerada enfermedad rara.
- 17.2. Documento emitido por Instituciones de salud (públicos o privados) en el cual se demuestre su baja prevalencia en pacientes adultos diagnosticados o tratados por:
- Mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia en combinación con: lenalidomida y dexametasona; o dexametasona; o daratumumab y dexametasona; o como tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario, y que hayan recibido una o más líneas de terapia.

Estatus de Medicamento Huérfano

18. Impresión de la página de la FDA sobre el estatus del producto huérfano en los Estados Unidos, dicha asignación como producto huérfano se encuentra asignada y aprobada para el producto Kyprolis® (Carfilzomib). Es importante aclarar que la indicación aprobada en Estados Unidos está alineada a la indicación autorizada en México.

Ver link: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

New Drug Application (NDA): 202714
Company: ONYX PHARMAS AMGEN

• Summary Review

25/03/2024

PROCESO en NDA 202714

CSV Excel Print

Drug Name	Active Ingredient	Strength	Dosage Formulation	Marketing Status	TE Code	RLD	RE
KYPROLIS	CARFILZOMIB	200MG/ML	POWDER FOR INJECTION	Prescription	AP	Yes	Yes
KYPROLIS	CARFILZOMIB	200MG/ML	POWDER FOR INJECTION	Prescription	None	Yes	No
KYPROLIS	CARFILZOMIB	200MG/ML	POWDER FOR INJECTION	Prescription	None	Yes	No

Approval Data(s) and History, Reviews, Labels, Reviews for NDA 202714

Original Approval or Tentative Approval

CSV Excel Print

Action Date	Submission	Action Type	Submission Classification	Review Agency/Original Status	Comments, Reviews, Labels, Patient Package Insert	Notes
01/22/2012	056-1	Approved	Type 1 - New Molecular Entity	STANDARD Review	Label (PDF) USP (PDF) Patient Package Insert (PDF) Summary Review (PDF)	

Farmacovigilancia

19. Copia simple del Oficio de alta de la Unidad de Farmacovigilancia a favor de Amgen México, S.A. de C.V.
- 19.1. Copia simple del comprobante de ingreso del Informe de Farmacovigilancia, el cual se mantiene a la fecha del 26 de febrero 2024, en estatus de "En evaluación", de acuerdo con lo señalado en la página Oficial de esta H. Comisión.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS



Estado del trámite: Trámite en evaluación

Núm. de trámite	Formato	Clasificación	Subtipo	Modalidad
233300EL720903	ESCRITO LIBRE	EVIDENCIA Y MANEJO DE RIESGOS	FARMACOVIGILANCIA	INFORME

- 19.2. Copia simple del sometimiento de la última versión del Plan de Manejo de Riesgos Con No. 203300EL750646 y con fecha de 06 de febrero de 2020, el cual se mantiene a la fecha del 26 de febrero 2024, en estatus de "En evaluación", de acuerdo con lo señalado en la página Oficial de esta H. Comisión.

Estado del trámite: Trámite en evaluación

Núm. de trámite	Formato	Clasificación	Subtipo	Modalidad
203300EL750646	ESCRITO LIBRE	EVIDENCIA Y MANEJO DE RIESGOS	OTROS	NO APLICA

Acreditación de Representante legal

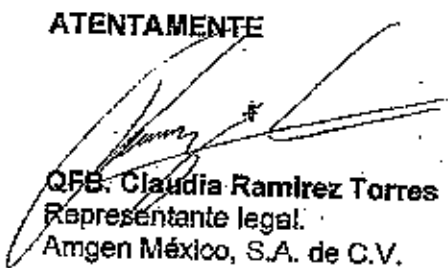
20. Copia del Oficio No. 233300EL0401009, por medio del cual se acredita a la C. Claudia Ramirez Torres, como representante legal de Amgen México, S.A. de C.V.

Aviso de funcionamiento y de Responsable sanitario de Amgen México, S.A. de C.V., distribuidor de Kyprolis® (Carfilzomib).

21. Copia simple del Aviso de funcionamiento vigente

Sin más por el momento, agradecemos de antemano su atención a la presente, esperando ser favorecidos en nuestra presente solicitud de Renovación de Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano Kyprolis® (Carfilzomib), No. de Oficio 143300EL870048

ATENTAMENTE


QFB. Claudia Ramirez Torres
Representante legal.
Amgen México, S.A. de C.V.

PROYECTO DE MARBETE PARA CAJA

Kyprollis®
CarfizomibSolución
60 mg -
Inyectable

Caja con 1 frasco ampula.

Fórmula: El frasco ampula con polvo contiene:

Carfizomib..... 60 mg

Excipiente..... c.p.

Diluyente recomendado: Reconstituir con 29 mL de agua estéril para inyección.

Dosis: La que el médico señale.

Vía de Administración: Intravenosa. Léase instructivo anexo.

Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se administre a menores de 18 años.

No se use en el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y/o farmacovigilanciadm@amgen.com

Consérvese entre 2° y 8°C. No se congele. Protégase de la luz.

Conservar el frasco ampula dentro de la caja de cartón.

Hacer la mezcla, administrar y desechar el sobrante.

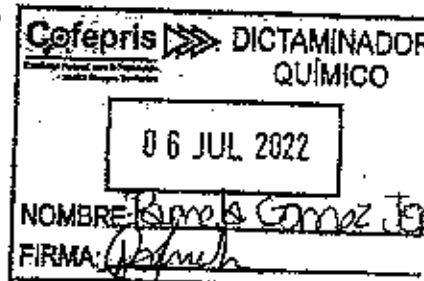
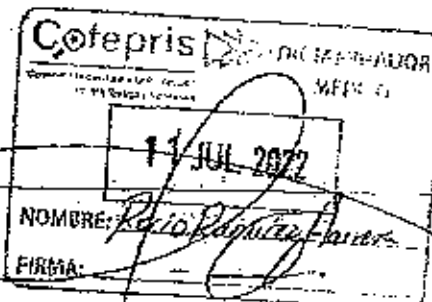
Lote:

Caducidad:

Precio máximo al público:

LOGOS

*Marca Registrada



Hecho en EUA por:

Patheon Manufacturing Services, LLC.

5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834, Estados Unidos.

Acondicionado por:

Amgen Manufacturing Limited

State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777-4060.

Importado y Distribuido por:

Amgen México, S.A. de C.V.

Carretera Lago de Guadalupe Km. 27.5, Nave 4, Lote 2 - C1, C2, C31, Col. San Pedro Barrientos,
C.P. 54010, Tlalnépantla de Baz, México, México.

Representante legal:

Amgen México, S.A. de C.V.

Av. Vasco de Quiroga No. 3000, piso 4, Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón,
Ciudad de México, México.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

223200EL870113

PROYECTO DE MARBETE PARA CAJA

Kypriolis®
Carfilzomib
Solución
60 mg
Inyectable

Caja con 1 frasco ampula.

Fórmula: El frasco ampula con polvo contiene:

Carfilzomib..... 60 mg
Excipiente cbp.

Diluyente recomendado: Reconstituir con 29 mL de agua estéril para inyección.

Dosis: La que el médico señale.

Vía de Administración: Intravenosa. Léase instructivo anexo.

Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se administre a menores de 18 años.

No se use en el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y/o farmacovigilancelamx@amgen.com

Conservarse entre 2° y 8° C. No se congele. Protéjase de la luz.

Conservar el frasco ampula dentro de la caja de cartón.

Hecha la mezcla, administre y deseche el sobrante.

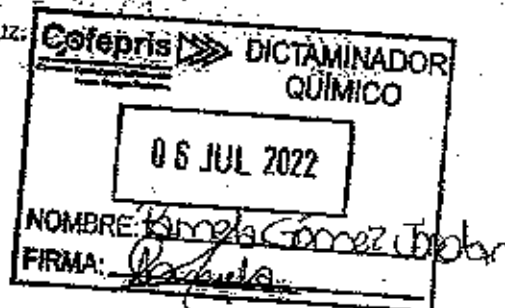
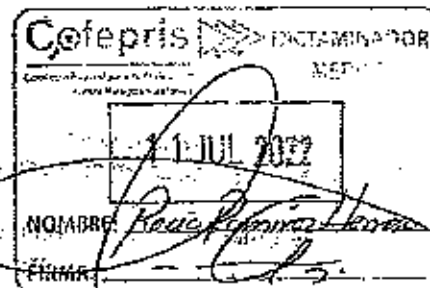
Lote:

Caducidad:

Precio máximo al público:

LOGOS

® Marca Registrada



Hecho en EUA por:

Patheon Manufacturing Services, LLC.

5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834, Estados Unidos.

Acondicionado por:

Sharp Corporation

7451 Keebler Way Allentown, Pennsylvania 18106, Estados Unidos.

Importado y Distribuido por:

Amgen México, S.A. de C.V.

Carretera Lago de Guadalupe Km. 27.5, Nave 4, Lote 2 - C1, C2, C31, Col. San Pedro Barrientos, C.P. 54010, Tlalnepantla de Baz, México, México.

Representante legal:

Amgen México, SA de C.V.

Av. Vasco de Quiroga No. 3000, piso 4, Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

223300EC870113

PROYECTO DE MARBETE PARA CAJA

Kyprolls®
CarfilzomibSolución
60 mg.
Inyectable

Caja con 1 frasco, ampula.

Fórmula: El frasco, ampula con polvo contiene:

Carfilzomib..... 60 mg

Excipiente..... cbp.

Cofepris		INSTRUCTIVO
11 JUL 2022		
NOMBRE: <i>Rosa Rentería Jarama</i>		
FIRMA: <i>[Firma]</i>		

Diluyente recomendado: Reconstituir con 29 mL de agua estéril para inyección.

Dosis: La que el médico señale.

Vía de Administración: Intravenosa. Léase instructivo anexo.

Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se administre a menores de 18 años.

No se use en el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y/o farmacovigilanciamx@amgen.com

Conservese entre 2° y 8°C. No se congele. Protéjase de la luz.

Conservar el frasco, ampula dentro de la caja de cartón.

Hecha la mezcla, administre y deseche el sobrante.

Lote:

Caducidad:

Precio máximo al público:

LOGOS

® Marca Registrada

Cofepris	DICTAMINADOR QUÍMICO
06 JUL 2022	
NOMBRE: <i>Rosela Gómez Jardon</i>	
FIRMA: <i>[Firma]</i>	

Hecho en Irlanda por:

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road, Dun Laoghaire, Co. Dublin, Irlanda.

Acondicionado por:

Amgen Manufacturing Limited

State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777-4060, Puerto Rico.

Importado y Distribuido por:

Amgen México, S.A. de C.V.

Carretera Lago de Guadalupe Km. 27.5, Nave 4, Lote 2- C1, C2, C31, Col. San Pedro Barrientos,
C.P. 54010, Tlalnepantla de Baz, México, México.

Representante legal:

Amgen México, SA de C.V.

Av. Vasco de Quiroga, No. 3000, piso 4, Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón,
Ciudad de México, México.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

22330066870113

PROYECTO DE MARBETE PARA CAJA?

Kyprolis®
Carfilzomib

Solución:
60 mg
Inyectable

Caja con 1 frasco ampula.

Fórmula: El frasco ampula con polvo contiene:

Carfilzomib..... 60 mg
Excipiente..... cbp.

Diluyente recomendado: Reconstituir con 29 mL de agua estéril para inyección.

Dosis: La que el médico señale.

Vía de Administración: Intravenosa. Léase instructivo-anexo.

Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se administre a menores de 18 años.

No se use en el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y/o
farmacovigilancia@amgen.com

Consérvese entre 2° y 8°C. No se congele. Protéjase de la luz.

Conservar el frasco ampula dentro de la caja de cartón.

Hecha la mezcla, administre y deseche el sobrante.

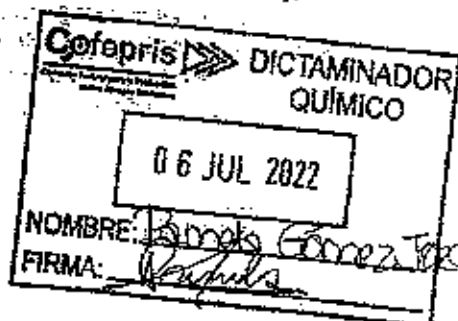
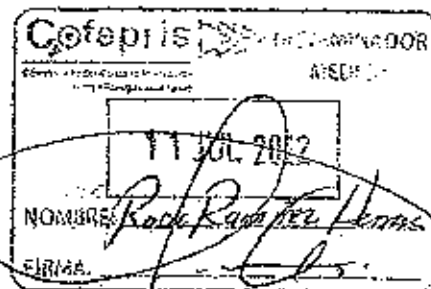
Lote:

Caducidad:

Precio máximo al público:

LOGOS

® Marca Registrada



Hecho en Irlanda por:
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road, Dun Laoghaire, Co. Dublin, Irlanda.

Acondicionado por:
Sharp Corporation
7451 Keebler Way Allentown, Pennsylvania 18106, Estados Unidos.

Importado y Distribuido por:
Amgen México, S.A. de C.V.
Carretera Lago de Guadalupe Km. 27.5, Nave 4, Lote 2 - C1, C2, C31, Col. San Pedro Barrientos,
C.P. 54010, Tlalnepantla de Baz, México, México.

Representante legal:
Amgen Mexico, SA de C.V.
Av. Vasco de Quiroga No. 3000, piso 4, Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón,
Ciudad de México, México.

PROYECTO DE MARBETE FRASCO ÁMPULA

Kyprolis®
CarfilzomibSolución
60 mg
InyectableIntravenosa
Consérvese entre 2° y 8°CLote:
Cad.:LOGOS
*Marca Registrada

Cofepris

11 JUL 2022

NOMBRE: *Rafael Rodríguez Hernández*

FIRMA: *[Signature]*

Cofepris

DICTAMINADOR
QUÍMICO

06 JUL 2022

NOMBRE: *Rafael Gómez Bédon*

FIRMA: *[Signature]*

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

223300 ELG70113

SIN TEXTO

A-1

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Kyprolis®

DENOMINACIÓN GENÉRICA

Carfilzomib

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Kyprolis es un polvo liofilizado blanco, estéril para solución para inyección mediante infusión.

El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Carfilzomib	60 mg
Excipiente	cbp.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario

Kyprolis está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia en combinación con:

- lenalidomida y dexametasona; o
- dexametasona; o
- daratumumab y dexametasona.

Kyprolis está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario, y que hayan recibido una o más líneas de terapia.

CONTRAINDICACIONES

Kyprolis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a carfilzomib o sus derivados, o a cualquiera de los componentes.

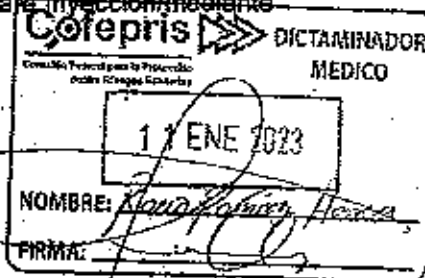
PRECAUCIONES GENERALES

Toxicidades Cardíacas

Se han reportado nuevos casos o empeoramiento de insuficiencia cardíaca pre-existente (e.), insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución en la fracción de eyección), cardiomiopatía, isquemia e infarto de miocardio incluyendo fatalidades, posteriores a la administración de Kyprolis. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron durante el curso de la terapia con Kyprolis. Ha ocurrido muerte por paro cardíaco a un día de la administración de Kyprolis. En estudios aleatorizados, abiertos, multicéntricos para terapias de combinación, la incidencia de eventos por falla cardíaca fue 8% y la de las arritmias fue de un 8% (la mayoría de las cuales fueron por fibrilación auricular y taquicardia sinusal) (ver Reacciones secundarias y adversas).

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS



KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Monitorizar pacientes por signos o síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si se sospecha de toxicidad cardíaca. Interrumpir el tratamiento con Kyprolis en caso de eventos adversos cardíacos Grado 3 o 4, hasta que se alcance la recuperación y evaluar si reiniciar el tratamiento con Kyprolis con una reducción de dosis de 1 nivel con base en una evaluación de beneficio/riesgo (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Mientras que por un lado se requiere hidratación adecuada previa a cada dosificación en el Ciclo 1, por otro lado se deberá monitorizar a todos los pacientes en busca de evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente pacientes en riesgo de insuficiencia cardíaca. Se deberá ajustar el volumen total de fluidos ingeridos según sea lo apropiado clínicamente, en pacientes con insuficiencia cardíaca basal o quienes estén en riesgo de insuficiencia cardíaca (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

El riesgo de falla cardíaca se incrementa en pacientes de edad ≥ 75 años comparado a pacientes más jóvenes.

En los ensayos clínicos no participaron pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III y IV conforme a la NYHA, infarto al miocardio reciente, y aquellos con alteraciones en la conducción, angina o arritmias no controladas con fármacos. Estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de complicaciones cardíacas; ~~los cuales se debe~~ completar una evaluación médica integral (incluyendo el control de la presión sanguínea y el manejo de líquidos) antes de empezar el tratamiento con Kyprolis o bien permanecer bajo un seguimiento cercano [ver Uso en poblaciones especiales (Uso Geriátrico)].

Falla Renal Aguda

Se han reportado casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido fatales. Los eventos adversos de insuficiencia renal (incluyendo falla renal) han ocurrido en aproximadamente 9% de los pacientes que han recibido Kyprolis. La falla renal fatal fue reportada con mayor en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recada o refractario que recibieron monoterapia con Kyprolis. El riesgo de falla renal fatal fue mayor en pacientes con una depuración de creatinina estimada basal reducida (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault). Monitorizar la función renal con mediciones regulares de creatinina sérica y/o estimado de depuración de creatinina. Reducir o interrumpir la dosis según sea apropiado (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Síndrome de Lisis Tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (TLS por sus siglas en inglés), incluyendo resultados fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Pacientes con mieloma múltiple y elevada carga tumoral deben ser considerados con mayor riesgo de TLS.

Administre fluidos orales e intravenosos antes de la administración de Kyprolis en el Ciclo 1 y en los ciclos subsiguientes según se requiera (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). Considerar el uso de fármacos para reducir el ácido úrico en pacientes con alto riesgo para TLS. Monitorizar TLS durante el tratamiento y de presentarse resolverlo de inmediato incluyendo la interrupción del tratamiento con Kyprolis hasta la resolución del TLS (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

DICTAMINADOR	
MEDICO	
FEB 2023	
NOMBRE: <i>Rodrigo R. Llanos</i>	
FIRMA: <i>[Firma]</i>	

A-2

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Toxicidad Pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS por sus siglas en inglés), e insuficiencia respiratoria aguda en aproximadamente un 2% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Además, se produjo enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda tal, como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial, en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos eventos fueron fatales. En la eventualidad de toxicidad pulmonar inducida por fármaco, discontinuar Kyprolis.

Hipertensión Pulmonar

Se reportó hipertensión arterial pulmonar en aproximadamente 2% de los pacientes que recibieron Kyprolis, con Grado 3 o mayor en menos del 1%. Evaluar con escaneo cardiaco y/u otras pruebas según lo indicado. Interrumpir el uso de Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que esta condición se haya resuelto o haya regresado a condiciones basales y considerar si se reinicia Kyprolis con base a una valoración de beneficio/riesgo.

Disnea

La disnea fue reportada en el 25% de los pacientes tratados con Kyprolis, con Grado 3 o mayor en el 4%.

Evaluar los casos de disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Interrumpir el uso de Kyprolis en los casos de disnea Grado 3 y 4 hasta que se resuelven o haya regresado a condiciones basales. Considerar si se reinicia Kyprolis con base a una valoración del beneficio/riesgo (ver Reacciones secundarias y adversas).

Hipertensión

La hipertensión, incluyendo crisis y emergencia hipertensiva, ha sido observada con Kyprolis. En ASPIRE, la incidencia de eventos de hipertensión fue del 17% en el brazo KRd versus 9% en el brazo Rd. En ENDEAVOR, la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el brazo Kd versus 11% en el brazo Vd. En CANDOR, la incidencia de eventos de hipertensión fue de 31% en el brazo DKd versus 27% en el brazo Kd. Algunos de estos eventos han sido fatales.

Optimizar la presión sanguínea antes de iniciar con Kyprolis. Se deberá monitorizar la presión sanguínea regularmente en todos los pacientes en tratamiento con Kyprolis. Si la hipertensión no puede ser controlada adecuadamente, se deberá interrumpir Kyprolis y evaluar. Considerar si se reinicia Kyprolis con base en evaluación de beneficio/riesgo.

Trombosis Venosa

Eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) han sido observados con Kyprolis. En ASPIRE, con tromboprolifaxis usada en ambos brazos, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los primeros 12 ciclos fue de 13% en el brazo KRd versus 6% en el brazo Rd. En ENDEAVOR, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1 a 6 fue de 9% en el brazo Kd versus 2% en el brazo Vd. Con la monoterapia de Kyprolis, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue 2%.

Corepris	DICTAMINADOR MÉDICO
NOMBRE: <u>Dr. Roberto Hernández</u>	
FIRMA: <u>[Firma]</u>	
FECHA: <u>17/ENE/2023</u>	

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Proporcione tromboprolifaxis para pacientes que están siendo tratados con Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona; con dexametasona; o con daratumumab intravenoso y dexametasona. Seleccione el régimen de tromboprolifaxis basado en los riesgos subyacentes de los pacientes.

Para los pacientes que usan anticonceptivos orales o anticonceptivos hormonales asociados con un riesgo de trombosis, considerar un método de anticoncepción no hormonal durante el tratamiento cuando Kyprolis se administre en combinación (ver **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**).

Reacciones a la Infusión

Han ocurrido reacciones relacionadas con la infusión incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes recibiendo Kyprolis. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, enrojecimiento facial, edema facial, edema laríngeo, vómito, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, dolor intrínseco o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente después o dentro de las 24 horas posteriores a la administración de Kyprolis. Administrar dexametasona previa a la administración de Kyprolis para reducir la incidencia e intensidad de las reacciones (ver **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** y **Reacciones secundarias y adversas**).

Hemorragia

Se han reportado casos de hemorragia grave o fatal en pacientes tratados con Kyprolis (ver **Reacciones secundarias y adversas**). Los eventos hemorrágicos han incluido hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. La hemorragia puede ser espontánea, y la hemorragia intracraneal ha ocurrido sin trauma. Se ha reportado hemorragia en pacientes con recuentos plaquetarios bajos o normales. La hemorragia también se ha reportado en pacientes que no estaban en terapia antiplaquetaria o anticoagulación.

Evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de sangre. Reducir o suspender la dosis según sea apropiado (ver **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** Y **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**).

Trombocitopenia

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir plaquetario que se observa entre el Día 8 y el Día 15 de cada ciclo de 28 días, con una recuperación en la cuenta de plaquetas a cifras basales que ocurre usualmente al inicio del ciclo subsecuente (ver **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**). Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 32% de los pacientes en los estudios clínicos con Kyprolis. Puede ocurrir hemorragia (ver **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** y **PRECAUCIONES GENERALES**).

Se deberá monitorizar frecuentemente el recuento de plaquetas durante el tratamiento con Kyprolis. Se deberá reducir o interrumpir la dosis según sea apropiado (ver **Dosis y vía de administración**).

Toxicidad Hepática y Falla Hepática

Se han reportado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales (< 2%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede causar incremento en los niveles de transaminasas séricas (ver **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**).

DICTAMINADOR MÉDICO	
11 ENE 2023	
NOMBRE: <i>Rafael Pimentel</i>	

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

(A-3)

Monitorizar regularmente las enzimas hepáticas independiente de los valores baseales.
Reducir o interrumpir la dosis según sea apropiado (ver Dosis y vía de administración).

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (TTP/HUS, por sus siglas en inglés) en pacientes que han recibido Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido fatales. Monitorizar signos y síntomas de TTP/HUS. Si se sospechan estos diagnósticos, se deberá suspender Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de TTP/HUS, se puede reiniciar el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad en pacientes con TTP/HUS al reiniciar la terapia con Kyprolis.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes recibiendo Kyprolis. PRES, previamente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS), es un trastorno neurológico, el cual puede presentarse con convulsiones, cefalea, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia, y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuro-radiológicas (MRI). Interrumpir Kyprolis si se sospecha de PRES y evaluar. Se desconoce la seguridad al reiniciar la terapia con Kyprolis en pacientes que previamente experimentaron PRES.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés), que puede ser fatal, con Kyprolis. Además de Kyprolis, existen otros posibles factores que pueden contribuir a su ocurrencia, como terapia inmunosupresora anterior o concurrente que pueda causar inmunosupresión.

Considere la existencia de PML en cualquier paciente con nuevos signos o síntomas neurológicos o cambios en los preexistentes. Si se sospecha de PML, interrumpa la administración de Kyprolis e inicie la evaluación de PML incluida una consulta neurológica.

Incremento en las Toxicidades Fatales y Serias en Combinación con Melfalán y Prednisona en Pacientes No elegibles para Trasplante Recientemente Diagnosticados

En CLARION, un estudio clínico de 955 pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple de reciente diagnóstico aleatorizados a Kyprolis (20/36 mg/m² con infusión de 30 minutos dos veces a la semana por cuatro de cada ciclo de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), se observó una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas graves (50% versus 42%) en el brazo KMP comparado con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado incluyendo falla cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), falla renal aguda (14% versus 6%), y disnea (18% versus 9%). Este estudio no alcanzó su medición primaria de superioridad en la PFS para el brazo KMP. Kyprolis, en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple de reciente diagnóstico.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Toxicidad Embrio-Fetal

Kyprolis puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada en función de su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. Carfimizomib administrado por vía intravenosa a conejos preñados durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² basada en ASC causó la pérdida posterior a la implantación y una disminución del peso fetal.

Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Advierta a las mujeres con potencial reproductivo que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kyprolis y durante los 6 meses posteriores a la dosis final. Advierta a los hombres con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kyprolis y durante los 3 meses posteriores a la dosis final (ver Uso en poblaciones específicas y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis, y sobre la fertilidad).

Efectos en la Habilidad para Manejar u Operar Maquinaria

Informe a los pacientes que Kyprolis puede causar fatiga, mareo, desmayos y/o reducción de la presión arterial. Advierta a los pacientes que no manejen maquinaria si presentan alguno de estos síntomas.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Resumen del Riesgo

Kyprolis puede causar daño fetal en base a los hallazgos en estudios con animales y su mecanismo de acción. No existen datos disponibles sobre el uso de Kyprolis en mujeres embarazadas para evaluar los riesgos asociados con los medicamentos. Kyprolis causó letalidad fetal embrionaria en conejos a dosis más bajas que la dosis clínica (ver Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis, y sobre la fertilidad). Aconseje a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo estimado de fondo de defectos mayores al nacimiento y de abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida y otros resultados adversos.

Lactancia

Resumen de Riesgo

No hay información en relación a la presencia de Kyprolis en la leche materna, los efectos sobre el niño en lactancia, o los efectos sobre la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el niño amamantado, se aconseja a las mujeres lactando que no amamenten durante el tratamiento con Kyprolis y durante las 2 semanas posteriores al tratamiento.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Basándose en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

CONFIRMA

Comité Federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios

**DICTAMINADOR
MEDICO**

11 ENE 2013

NOMBRE: *Rocío Rueda Herrer*

FIRMA: *[Firma]*

A-4

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Pruebas de embarazo

Realice pruebas de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las pacientes mujeres con potencial reproductivo que utilicen medidas anticonceptivas efectivas o que se abstengan de la actividad sexual para evitar el embarazo durante el tratamiento con Kyprolis y por al menos 6 meses después de completar la terapia.

Hombres

Aconseje a los pacientes varones con potencial reproductivo que utilicen medidas anticonceptivas efectivas o que se abstengan de la actividad sexual para evitar el embarazo durante el tratamiento con Kyprolis y durante al menos 3 meses después de completar la terapia.

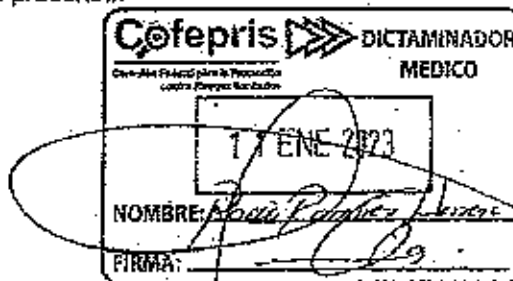
Infertilidad

Con base en el mecanismo de acción, Kyprolis puede tener un efecto sobre la fertilidad del hombre o la mujer (ver Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis, y sobre la fertilidad). No hay datos sobre el efecto de Kyprolis sobre la fertilidad en humanos.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otra parte en la sección Precauciones Generales de la información para prescribir:

- Toxicidades Cardíacas
- Falla Renal Aguda
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión Pulmonar
- Disnea
- Hipertensión
- Trombosis Venosa
- Reacciones a la Infusión
- Hemorragia
- Trombocitopenia
- Toxicidad Hepática y Falla Hepática
- Microangiopatía Trombótica
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

223000E1970242

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Experiencia de Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparados con índices en los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

El grupo de población de seguridad que se describe en las Precauciones Generales refleja una exposición a Kyprollis en 1789 pacientes administrado en combinación con otros fármacos en ASPIRE, ENDEAVOR, A.R.R.O.W. y CANDOR. Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en al menos un 20% de los pacientes que recibieron Kyprollis combinado con otros fármacos fueron anemia, diarrea, fatiga, hipertensión, plexia, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia, tos, disnea e insomnio.

Kyprollis en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

La seguridad de Kyprollis 20/27 mg/m² dos veces a la semana en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) fue evaluada en ASPIRE. Los detalles del tratamiento de estudio son descritos en la sección de Estudios clínicos. La mediana del número de ciclos iniciados fue 22 ciclos para el brazo KRd y 14 ciclos para el brazo Rd.

Ocurrieron muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días desde la última dosis de cualquier terapia en el brazo KRd en 45/392 (12%) pacientes comparado con 42/389 (11%) pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de los 30 días desde la última dosis de cualquier terapia Rd. La causa más frecuente de muertes ocurridas en pacientes (%) en los dos brazos (KRd versus Rd) incluyeron infección 12 (3%) versus 11 (3%), cardíaca 10 (3%) versus 9 (2%), y otras reacciones adversas 23 (6%) versus 22 (6%). Se reportaron reacciones adversas graves en 65% de los pacientes en el brazo de KRd y 57% de pacientes en el brazo de Rd. Las reacciones adversas graves más frecuentes reportadas en el brazo de KRd comparado con el brazo de Rd fueron neumonía (17% versus 13%), infección del tracto respiratorio (4% versus 2%), plexia (4% versus 3%), y embolismo pulmonar (3% versus 2%). Discontinuation debida a cualquier reacción adversa ocurrió en 33% en el brazo de KRd versus 30% en el brazo Rd. Reacciones adversas llevando a discontinuation de Kyprollis ocurrieron en 12% de pacientes y las reacciones más comunes incluyeron neumonía (1%), infarto al miocardio (0.8%), e infección del tracto respiratorio superior (0.8%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 7% en el brazo KRd versus el 4% en el brazo Rd.

En la Tabla 1, se resumen las reacciones adversas en los primeros 12 ciclos en ASPIRE.

Cofepris  **DICTAMINADOR**
MEDICO
Creado el 14 de mayo de 2014
11 ENE 2023
NOMBRE: *Rocio M. Hernandez*
FIRMA: *[Signature]*

A-5

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Tabla 1: Reacciones Adversas que Ocurrieron en los Ciclos 1 a 12 (≥ 10%) en Pacientes que Recibieron KRd (Régimen de 20/27 mg/m²) en ASPIRE

Reacciones Adversas	KRd (N = 392) n (%)		Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	69 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Estreñimiento	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Náusea	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pirexia	93 (24)	6 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema periférico	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Astenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronquitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Infección viral del tracto respiratorio superior	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición				
Hipocalcemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiper glucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Espasmos musculares	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Dolor de espalda	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatías periféricas ^b	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	64 (16)	8 (2)	51 (13)	8 (2)
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos				
Tos ^c	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Disnea ^d	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)

Corepris  **VALIDADOR**
Comisión Federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios

MEDICO

11 ENE 2023

NOMBRE: *Rodrigo Domínguez Lencina*

FIRMA: *[Firma]*

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Reacciones Adversas	KRd (N = 392) n (%)		Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Trastornos Vasculares				
Eventos trombóticos y embólicos*	49 (13)	18 (4)	23 (8)	9 (2)
Hipertensión†	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = Kyprolis, lenalidomida, y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona

* Neumonía incluye neumonía y bronconeumonía.

† Neuropatías periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial, y neuropatía periférica motora.

* Tos incluye tos y tos productiva.

* Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

* Eventos venosos trombóticos y embólicos, incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, trombosis venosa de extremidad, síndrome post-trombótico, trombosis venosa.

† Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva.

Hubieron 274 (70%) pacientes en el brazo KRd que recibieron tratamiento con ella del Ciclo 12. No hubo nuevas reacciones adversas clínicamente relevantes que emergieran en los ciclos de tratamiento posteriores.

Reacciones Adversas Ocurriendo en una Frecuencia de < 10%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, linfopenia.
- **Trastornos cardíacos:** paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, isquemia de miocardio, efusión pericárdica.
- **Trastornos del oído y laberínticos:** sordera, tinnitus
- **Trastornos oculares:** catarata, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor de muelas.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** escalofríos, reacción en el sitio de infusión, falla orgánica múltiple, dolor.
- **Infecciones:** colitis por *Clostridium difficile*, influenza, infección pulmonar, rinitis, septicemia, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** deshidratación, hipercalemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** debilidad muscular, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, delirio.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito.
- **Trastornos vasculares:** trombosis de vena profunda, hemorragia, hipotensión.

Cofepris  **DICTAMINADOR MEDICO**

Comité Asesor para la Regulación

11 ENE 2023

NOMBRE: *Rafael Pariburg*

FIRMA: *[Signature]*

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

#6

Reacciones adversas Grado 3 o mayor que ocurrieron durante los Ciclos 1 a 12 con una diferencia sustancial ($\geq 2\%$) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipocalcemia, e hipofosfatemia.

La Tabla 2 describe las anomalías de laboratorio Grado 3 a 4 reportadas en ASPIRE.

Tabla 2: Anomalías de Laboratorio Grado 3 a 4 ($\geq 10\%$) durante los Ciclos 1 a 12 en Pacientes que Recibieron KRd (Régimen de 20/27 mg/m²) en ASPIRE

Anormalidad de Laboratorio	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Disminución de linfocitos	182 (46)	119 (31)
Disminución de la cuenta absoluta de neutrófilos	152 (39)	141 (36)
Disminución de fósforo	122 (31)	106 (27)
Disminución de plaquetas	101 (26)	59 (15)
Disminución de la cuenta total de glóbulos blancos	97 (25)	71 (18)
Disminución de hemoglobina	58 (15)	68 (18)
Glucosa incrementada	53 (14)	30 (8)
Disminución de potasio	41 (11)	23 (6)

KRd = Kyprolis, lenalidomida, y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

Kyprolis en Combinación con Dexametasona

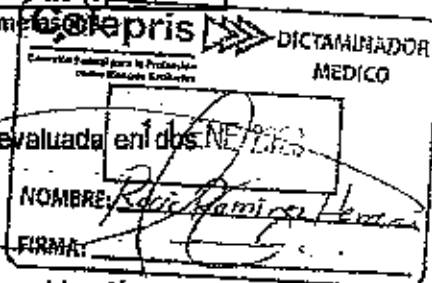
La seguridad de Kyprolis en combinación con dexametasona fue evaluada en dos estudios abiertos, aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.).

ENDEAVOR

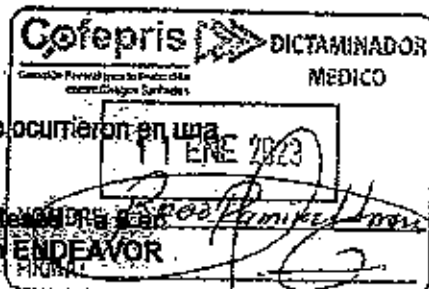
La seguridad de Kyprolis 20/56 mg/m² dos veces a la semana en combinación con dexametasona (Kd) fue evaluada en ENDEAVOR. Los pacientes recibieron tratamiento por una mediana de duración de 48 semanas en el brazo de Kd y 27 semanas en el brazo de bortezomib/dexametasona (Vd).

Ocurrieron muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días del último tratamiento de estudio en 32/463 (7%) pacientes en el brazo de Kd y 21/456 (5%) pacientes en el brazo de Vd. Las causas de muerte que ocurrieron en pacientes (%) en los dos brazos (Kd versus Vd) incluyeron cardíaca 4 (1%) versus 5 (1%), infecciones 8 (2%) versus 8 (2%), progresión de la enfermedad 7 (2%) versus 4 (1%), pulmonar 3 (1%) versus 2 (< 1%), renal 1 (< 1%) versus 0 (0%), y otros eventos adversos 9 (2%) versus 2 (< 1%). Se reportaron reacciones adversas graves en 59% de los pacientes en el brazo de Kd y 40% de los pacientes en el brazo de Vd. En ambos brazos, la neumonía fue la reacción adversa grave más frecuentemente reportada (8% versus 9%).

La discontinuación debida a cualquier reacción adversa ocurrió en 29% en el brazo de Kd versus 26% en el brazo de Vd. La reacción adversa más frecuente que llevo a la discontinuación fue insuficiencia cardíaca en el brazo de Kd (n = 8, 2%) y neuropatía periférica en el brazo de Vd (n = 22, 5%). La incidencia de eventos de falla cardíaca fue de 11% en el brazo Kd versus 3% en el brazo Vd.



KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO



Las reacciones adversas en los primeros 6 meses de la terapia que ocurrieron en una tasa de 10% o más en el brazo Kd se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones Adversas (≥ 10%) Ocurriendo en los Meses 1-6 con Pacientes que Recibieron Kd (Régimen de 20/56 mg/m²) en ENDEAVOR

Reacciones Adversas	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 458) n (%)	
	Cualquier Grado	Grado ≥ 3	Cualquier Grado	Grado ≥ 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	117 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Náusea	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Constipación	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior	67 (15)	4 (1)	66 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	6 (1)	26 (6)	2 (0)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	67 (15)	4 (1)	38 (9)	2 (0)
Neuropatías Periféricas ^b	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio ^c	105 (23)	5 (1)	116 (26)	10 (2)
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos				
Disnea ^d	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos ^e	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ^f	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = Kyprolis y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona

^a La trombocitopenia incluye disminución de cuenta de plaquetas y trombocitopenia.

^b Neuropatías periféricas incluyen neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial, y neuropatía periférica motora.

^c Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^d Tos incluye tos y tos productiva.

^e Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva, y emergencia hipertensiva.

La tasa de evento de neuropatía periférica ≥ Grado 2 en el brazo de Kd fue de 7% (IC 95%: 5, 9) versus 35% (IC 95%: 31, 39) en el brazo Vd.

22330061870242

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

A-7

Reacciones Adversas Ocurriendo en una Frecuencia de < 10%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, trombocitopenia trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación atrial, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, isquemia de miocardio, palpitaciones, taquicardia.
- **Trastornos del oído y laberínticos:** tinnitus.
- **Trastornos oculares:** catarata, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor de muelas.
- **Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:** dolor de pecho, escalofríos, enfermedad parecida a la influenza, reacciones en el sitio de infusión (incluyendo inflamación, dolor, y eritema), malestar, dolor.
- **Trastornos hepato biliarios:** colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia.
- **Trastornos del sistema inmune:** hipersensibilidad al fármaco.
- **Infecciones:** bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, neumonía, rinitis, septicemia, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución de apetito, deshidratación, hipercalcemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de fisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** debilidad muscular, dolor musculoesquelético de pecho, dolor musculoesquelético, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, mareo, hipoestesia, parestesia, síndrome de encefalopatía posterior reversible.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos:** síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancias.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, erupciones.
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, enrojecimiento, hipotensión.

Coelopris DICTAMINADOR MEDICO

11/11/2023

NOMBRE: *Rocio Roldán Hincapié*

FIRMA: *[Firma]*

La Tabla 4 describe anomalías de laboratorio Grado 3 a 4 reportadas en una tasa de $\geq 10\%$ en el brazo Kd.

Tabla 4: Anomalías de Laboratorio Grado 3 a 4 ($\geq 10\%$) en los Meses 1 a 6 en Pacientes que Recibieron Kd (Régimen de 20/56 mg/m²) en ENDEAVOR

Anormalidad de Laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Disminución de linfocitos	249 (54)	180 (40)

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Anormalidad de Laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Incremento del ácido úrico	244 (53)	198 (43)
Disminución de hemoglobina	79 (17)	88 (19)
Disminución de plaquetas	85 (18)	77 (17)
Disminución de fósforo	74 (16)	65 (14)
Disminución en la depuración de creatinina*	65 (14)	49 (11)
Incremento de potasio	55 (12)	21 (5)

Kd = Kyprolis y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona

* Calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault.

CEPRIS **DICTAMINADOR MEDICO**

11 FEB 2023

NOMBRE: *Rafael Pérez*

FIRMA: *[Firma]*

A.R.R.O.W.

La seguridad de Kyprolis en combinación con dexametasona se evaluó en A.R.R.O.W. Los pacientes de A.R.R.O.W. recibieron tratamiento durante una mediana de 38 semanas en el brazo de Kd 20/70 mg/m² una vez por semana y de 29.1 semanas en el brazo Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana. El perfil de seguridad para el régimen de Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana fue similar al de Kd 20/27 mg/m² dos veces a la semana.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores al último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/238 (9%) pacientes en el brazo de Kd 20/70 mg/m² y en 18/235 (8%) pacientes en el brazo Kd 20/27 mg/m². Las reacciones adversas fatales más frecuentes que ocurren en pacientes (%) en los dos brazos (una vez por semana Kd 20/70 mg/m² versus dos veces por semana Kd 20/27 mg/m²) fueron sepsis 2 (< 1%) versus 2 (< 1%), shock séptico 2 (< 1%) versus 1 (< 1%) e infección 2 (< 1%) versus 0 (0%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 43% de los pacientes en el brazo de Kd 20/70 mg/m² y en el 41% de los pacientes en el brazo de Kd 20/27 mg/m². En ambos brazos, la neumonía fue la reacción adversa grave más frecuentemente reportada (8% versus 7%). La discontinuación debida a cualquier reacción adversa ocurrió en 13% en el brazo de Kd 20/70 mg/m² versus 12% en el brazo de Kd 20/27 mg/m². La reacción adversa más frecuente que llevó a la interrupción fue la lesión renal aguda (2% versus 2%). La incidencia de eventos de falla cardíaca fue del 3,8% en el brazo de Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana versus el 5,1% en el brazo de Kd 20/27 mg/m² dos veces a la semana.

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 10 % o más en cualquiera de los brazos de Kd se presentan en la Tabla 5.

A-1

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Kyprolis®

DENOMINACIÓN GENÉRICA

Carfilzomib

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Kyprolis es un polvo liofilizado blanco estéril para solución para inyección/mediante infusión.

El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Carfilzomib	60 mg
Excipiente	cbp.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario

Kyprolis está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia en combinación con:

- fenalidomida y dexametasona; o
- dexametasona; o
- daratumumab y dexametasona.

Kyprolis está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario, y que hayan recibido una o más líneas de terapia.

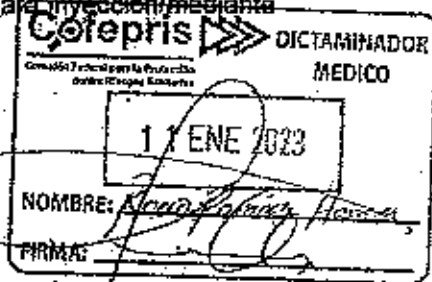
CONTRAINDICACIONES

Kyprolis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a carfilzomib o sus derivados, o a cualquiera de los componentes.

PRECAUCIONES GENERALES

Toxicidades Cardíacas

Se han reportado nuevos casos o empeoramiento de insuficiencia cardíaca pre-existente (ej., insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución en la fracción de eyección), cardiomiopatía, isquemia e infarto de miocardio incluyendo fatalidades, posteriores a la administración de Kyprolis. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron durante el curso de la terapia con Kyprolis. Ha ocurrido muerte por paro cardíaco a un día de la administración de Kyprolis. En estudios aleatorizados, abiertos, multicéntricos para terapias de combinación, la incidencia de eventos por falla cardíaca fue 8% y la de las arritmias fue de un 8% (la mayoría de las cuales fueron por fibrilación auricular y taquicardia sinusal) (ver Reacciones secundarias y adversas).



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Monitorizar pacientes por signos o síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si se sospecha de toxicidad cardíaca. Interrumpir el tratamiento con Kyprolis en caso de eventos adversos cardíacos Grado 3 o 4, hasta que se alcance la recuperación y evaluar si reiniciar el tratamiento con Kyprolis con una reducción de dosis de 1 nivel con base en una evaluación de beneficio/riesgo (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Mientras que por un lado se requiere hidratación adecuada previa a cada dosificación en el Ciclo 1, por otro lado se deberá monitorizar a todos los pacientes en busca de evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente pacientes en riesgo de insuficiencia cardíaca. Se deberá ajustar el volumen total de fluidos ingeridos según sea lo apropiado clínicamente, en pacientes con insuficiencia cardíaca basal o quienes estén en riesgo de insuficiencia cardíaca (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

El riesgo de falla cardíaca se incrementa en pacientes de edad ≥ 75 años comparado a pacientes más jóvenes.

En los ensayos clínicos no participaron pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III y IV conforme a la NYHA, infarto al miocardio reciente, y aquellos con alteraciones en la conducción, angina o arritmias no controladas con fármacos. Estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de complicaciones cardíacas; por lo tanto, se debe completar una evaluación médica integral (incluyendo el control de la presión sanguínea y el manejo de líquidos) antes de empezar el tratamiento con Kyprolis o bien permanecer bajo un seguimiento cercano [ver Uso en poblaciones específicas (Uso Geriátrico)].

Falla Renal Aguda

Se han reportado casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido fatales. Los eventos adversos de insuficiencia renal (incluyendo falla renal) han ocurrido en aproximadamente 9% de los pacientes que han recibido Kyprolis. La falla renal fatal fue reportada con mayor en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída o refractario que recibieron monoterapia con Kyprolis. El riesgo de falla renal fatal fue mayor en pacientes con una depuración de creatinina estimada basal reducida (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault). Monitorizar la función renal con mediciones regulares de creatinina sérica y/o estimado de depuración de creatinina. Reducir o interrumpir la dosis según sea apropiado (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Síndrome de Lisis Tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (TLS por sus siglas en inglés), incluyendo resultados fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Pacientes con mieloma múltiple y elevada carga tumoral deben ser considerados con mayor riesgo de TLS.

Administre fluidos orales o intravenosos antes de la administración de Kyprolis en el Ciclo 1 y en los ciclos subsiguientes según se requiera (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). Considere el uso de fármacos para reducir el ácido úrico en pacientes con alto riesgo para TLS. Monitorizar TLS durante el tratamiento y de presentarse resolverlo de inmediato incluyendo la interrupción del tratamiento con Kyprolis hasta la resolución del TLS (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

DICTAMINADOR
MÉDICO

NOMBRE: Roberto Antonio Herrera

FIRMA: [Firma]

A-2

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Toxicidad Pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS por sus siglas en inglés), e insuficiencia respiratoria aguda en aproximadamente un 2% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Además, se produjo enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda tal, como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial, en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos eventos fueron fatales. En la eventualidad de toxicidad pulmonar inducida por fármaco, discontinuar Kyprolis.

Hipertensión Pulmonar

Se reportó hipertensión arterial pulmonar en aproximadamente 2% de los pacientes que recibieron Kyprolis, con Grado 3 o mayor en menos del 1%. Evaluar con escaneo cardíaco y/u otras pruebas según lo indicado. Interrumpir el uso de Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que esta condición se haya resuelto o haya regresado a condiciones basales y considerar si se reinicia Kyprolis con base a una valoración de beneficio/riesgo.

Disnea

La disnea fue reportada en el 25% de los pacientes tratados con Kyprolis, con Grado 3 o mayor en el 4%.

Evaluar los casos de disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Interrumpir el uso de Kyprolis en los casos de disnea Grado 3 y 4 hasta que se resuelvan o haya regresado a condiciones basales. Considerar si se reinicia Kyprolis con base a una valoración del beneficio/riesgo (ver Reacciones secundarias y adversas).

Hipertensión

La hipertensión, incluyendo crisis y emergencia hipertensiva, ha sido observada con Kyprolis. En ASPIRE, la incidencia de eventos de hipertensión fue del 17% en el brazo KRd versus 9% en el brazo Rd. En ENDEAVOR, la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el brazo Kd versus 11% en el brazo Vd. En CANDOR, la incidencia de eventos de hipertensión fue de 31% en el brazo DKd versus 27% en el brazo Kd. Algunos de estos eventos han sido fatales.

Optimizar la presión sanguínea antes de iniciar con Kyprolis. Se deberá monitorizar la presión sanguínea regularmente en todos los pacientes en tratamiento con Kyprolis. Si la hipertensión no puede ser controlada adecuadamente, se deberá interrumpir Kyprolis y evaluar. Considerar si se reinicia Kyprolis con base en evaluación de beneficio/riesgo.

Trombosis Venosa

Eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) han sido observados con Kyprolis. En ASPIRE, con tromboprofilaxis usada en ambos brazos, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los primeros 12 ciclos fue de 13% en el brazo KRd versus 6% en el brazo Rd. En ENDEAVOR, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1 a 6 fue de 9% en el brazo Kd versus 2% en el brazo Vd. Con la monoterapia de Kyprolis, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue 2%.

Colepris → **DICTAMINADOR MEDICO**

ASPIRE 2023

NOMBRE: *[Firma]*

FIRMA: *[Firma]*

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Proporcione tromboprolifaxis para pacientes que están siendo tratados con Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona; con dexametasona; o con daratumumab intravenoso y dexametasona. Seleccione el régimen de tromboprolifaxis basado en los riesgos subyacentes de los pacientes.

Para los pacientes que usan anticonceptivos orales o anticonceptivos hormonales asociados con un riesgo de trombosis, considerar un método de anticoncepción no hormonal durante el tratamiento cuando Kyprolis se administre en combinación (ver **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**).

Reacciones a la Infusión

Han ocurrido reacciones relacionadas con la infusión incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes recibiendo Kyprolis. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, enrojecimiento facial, edema facial, edema laríngeo, vómito, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, dolor torácico o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente después o dentro de las 24 horas posteriores a la administración de Kyprolis. Administrar dexametasona previa a la administración de Kyprolis para reducir la incidencia e intensidad de las reacciones (ver **DOSIS y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y Reacciones secundarias y adversas**).

Hemorragia

Se han reportado casos de hemorragia grave o fatal en pacientes tratados con Kyprolis (ver **Reacciones secundarias y adversas**). Los eventos hemorrágicos han incluido hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. La hemorragia puede ser espontánea, y la hemorragia intracraneal ha ocurrido sin trauma. Se ha reportado hemorragia en pacientes con recuentos plaquetarios bajos o normales. La hemorragia también se ha reportado en pacientes que no estaban en terapia antiplaquetaria o anticoagulación.

Evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de sangre. Reducir o suspender la dosis según sea apropiado (ver **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**).

Trombocitopenia

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir plaquetario que se observa entre el Día 8 y el Día 15 de cada ciclo de 28 días, con una recuperación en la cuenta de plaquetas a cifras basales que ocurre usualmente al inicio del ciclo subsecuente (ver **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**). Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 32% de los pacientes en los estudios clínicos con Kyprolis. Puede ocurrir hemorragia (ver **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS y PRECAUCIONES GENERALES**).

Se deberá monitorizar frecuentemente el recuento de plaquetas durante el tratamiento con Kyprolis. Se deberá reducir o interrumpir la dosis según sea apropiado (ver **Dosis y vía de administración**).

Toxicidad Hepática y Falla Hepática

Se han reportado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales (< 2%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede causar incremento en los niveles de transaminasas séricas (ver **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**).

KYPROLIS	DICTAMINADOR
	MEDICO
11 ENE 2023	
NOMBRE: <i>[Firma]</i>	

A-3

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Monitorizar regularmente las enzimas hepáticas independiente de los valores basales. Reducir o interrumpir la dosis según sea apropiado (ver Dosis y vía de administración).

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (TTP/HUS, por sus siglas en Inglés) en pacientes que han recibido Kyprolis. Algunos de estos eventos son fatales. Monitorizar signos y síntomas de TTP/HUS. Si se sospechan estos diagnósticos, se deberá suspender Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de TTP/HUS, se puede reiniciar el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad en pacientes con TTP/HUS al reiniciar la terapia con Kyprolis.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en Inglés) en pacientes recibiendo Kyprolis. PRES, previamente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS), es un trastorno neurológico, el cual puede presentarse con convulsiones, cefalea, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia, y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuro-radiológicas (MRI). Interrumpir Kyprolis si se sospecha de PRES y evaluar. Se desconoce la seguridad al reiniciar la terapia con Kyprolis en pacientes que previamente experimentaron PRES.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en Inglés), que puede ser fatal, con Kyprolis. Además de Kyprolis, existen otros posibles factores que pueden contribuir a su ocurrencia, como terapia inmunosupresora anterior o concurrente que puede causar inmunosupresión.

Considere la existencia de PML en cualquier paciente con nuevos signos o síntomas neurológicos o cambios en los preexistentes. Si se sospecha de PML, interrumpa la administración de Kyprolis e inicie la evaluación de PML incluida una consulta neurológica.

Incremento en las Toxicidades Fatales y Serias en Combinación con Melfalán y Prednisona en Pacientes No elegibles para Trasplante Recientemente Diagnosticados

En CLARION, un estudio clínico de 955 pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple de reciente diagnóstico aleatorizados a Kyprolis (20/36 mg/m² con infusión de 30 minutos dos veces a la semana por cuatro de cada ciclo de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), se observó una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas graves (50% versus 42%) en el brazo KMP comparado con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado incluyendo falla cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), falla renal aguda (14% versus 6%), y disnea (18% versus 9%). Este estudio no alcanzó su medición primaria de superioridad en la PFS para el brazo KMP. Kyprolis, en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple de reciente diagnóstico.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Toxicidad Embrio-Fetal

Kyprolis puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada en función de su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejos preñados durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² basada en ASC causó la pérdida posterior a la implantación y una disminución del peso fetal.

Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Advierta a las mujeres con potencial reproductivo que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kyprolis y durante los 6 meses posteriores a la dosis final. Advierta a los hombres con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kyprolis y durante los 3 meses posteriores a la dosis final (ver Uso en poblaciones específicas y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis, y sobre la fertilidad).

Efectos en la Habilidad para Manejar u Operar Maquinaria

Informe a los pacientes que Kyprolis puede causar fatiga, mareo, ~~desmayos y/o~~ reducción de la presión arterial. Advierta a los pacientes que no manejen maquinaria si presentan alguno de estos síntomas.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Resumen del Riesgo

Kyprolis puede causar daño fetal en base a los hallazgos en estudios con animales y su mecanismo de acción. No existen datos disponibles sobre el uso de Kyprolis en mujeres embarazadas para evaluar los riesgos asociados con los medicamentos. Kyprolis causó letalidad fetal embrionaria en conejos a dosis más bajas que la dosis clínica (ver Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis, y sobre la fertilidad). Aconseje a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo estimado de fondo de defectos mayores al nacimiento y de abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida y otros resultados adversos.

Lactancia

Resumen de Riesgo

No hay información en relación a la presencia de Kyprolis en la leche materna, los efectos sobre el niño en lactancia, o los efectos sobre la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el niño amamantado, se aconseja a las mujeres lactando que no amamenten durante el tratamiento con Kyprolis y durante las 2 semanas posteriores al tratamiento.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Basándose en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

OTOPRO
Comisión Federal para la Protección
contra Riesgos Químicos

**DICTAMINADOR
MÉDICO**

11 ENE 2013

NOMBRE: Rocío Ramírez Heróles

FIRMA: [Firma]

A-4

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Pruebas de embarazo

Realice pruebas de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las pacientes mujeres con potencial reproductivo que utilicen medidas anticonceptivas efectivas o que se abstengan de la actividad sexual para evitar el embarazo durante el tratamiento con Kyprolis y por al menos 6 meses después de completar la terapia.

Hombres

Aconseje a los pacientes varones con potencial reproductivo que utilicen medidas anticonceptivas efectivas o que se abstengan de la actividad sexual para evitar el embarazo durante el tratamiento con Kyprolis y durante al menos 3 meses después de completar la terapia.

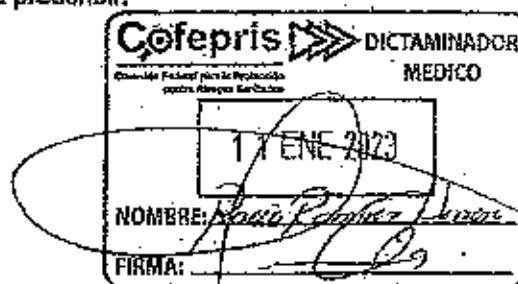
Infertilidad

Con base en el mecanismo de acción, Kyprolis puede tener un efecto sobre la fertilidad del hombre o la mujer (ver Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis, y sobre la fertilidad). No hay datos sobre el efecto de Kyprolis sobre la fertilidad en humanos.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otra parte en la sección Precauciones Generales de la información para prescribir.

- Toxicidades Cardíacas
- Falla Renal Aguda
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión Pulmonar
- Disnea
- Hipertensión
- Trombosis Venosa
- Reacciones a la infusión
- Hemorragia
- Trombocitopenia
- Toxicidad Hepática y Falla Hepática
- Microangiopatía Trombótica
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

22300E1070242

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Experiencia de Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparados con índices en los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

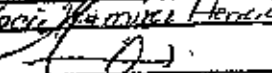
El grupo de población de seguridad que se describe en las Precauciones Generales refleja una exposición a Kyprolls en 1789 pacientes administrado en combinación con otros fármacos en ASPIRE, ENDEAVOR, A.R.R.O.W. y CANDOR. Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en al menos un 20% de los pacientes que recibieron Kyprolls combinado con otros fármacos fueron anemia, diarrea, fatiga, hipertensión, piroxia, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia, tos, disnea e insomnio.

Kyprolls en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

La seguridad de Kyprolls 20/27 mg/m² dos veces a la semana en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) fue evaluada en ASPIRE. Los detalles del tratamiento de estudio son descritos en la sección de Estudios clínicos. La mediana del número de ciclos iniciados fue 22 ciclos para el brazo KRd y 14 ciclos para el brazo Rd.

Ocurrieron muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días desde la última dosis de cualquier terapia en el brazo KRd en 45/392 (12%) pacientes comparado con 42/389 (11%) pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de los 30 días desde la última dosis de cualquier terapia Rd. La causa más frecuente de muertes ocurridas en pacientes (%) en los dos brazos (KRd versus Rd) incluyeron infección 12 (3%) versus 11 (3%), cardíaca 10 (3%) versus 9 (2%), y otras reacciones adversas 23 (6%) versus 22 (6%). Se reportaron reacciones adversas graves en 65% de los pacientes en el brazo de KRd y 57% de pacientes en el brazo de Rd. Las reacciones adversas graves más frecuentes reportadas en el brazo de KRd comparado con el brazo de Rd fueron neumonía (17% versus 13%), infección del tracto respiratorio (4% versus 2%), piroxia (4% versus 3%), y embolismo pulmonar (3% versus 2%). Discontinúación debida a cualquier reacción adversa ocurrió en 33% en el brazo de KRd versus 30% en el brazo Rd. Reacciones adversas llevando a discontinúación de Kyprolls ocurrieron en 12% de pacientes y las reacciones más comunes incluyeron neumonía (1%), infarto al miocardio (0.8%), e infección del tracto respiratorio superior (0.8%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 7% en el brazo KRd versus el 4% en el brazo Rd.

En la Tabla 1, se resumen las reacciones adversas en los primeros 12 ciclos en ASPIRE.

Cofepris  **EXAMINADOR MÉDICO**
Comité Nacional de Promoción
11 ENE 2023
NOMBRE: Rodrigo M. Hernández
FIRMA: 

A-5

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Tabla 1: Reacciones Adversas que Ocurrieron en los Ciclos 1 a 12 ($\geq 10\%$) en Pacientes que Recibieron KRd (Régimen de 20/27 mg/m²) en ASPIRE

Reacciones Adversas	KRd (N = 392) n (%)		Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	$\geq$ Grado 3	Cualquier Grado	$\geq$ Grado 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Estreñimiento	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Náusea	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pirrexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema periférico	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Astenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronquitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Infección viral del tracto respiratorio superior	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición				
Hipocalcemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiper glucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Espasmos musculares	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Dolor de espalda	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatías periféricas ^b	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos				
Tos ^c	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Disnea ^d	71 (18)	8 (2)	51 (13)	6 (2)

Corepris  **DICTAMINADOR MÉDICO**

Asesoría Técnica para la Protección de Datos Personales

11-ENE-2023

NOMBRE: *Rafael Ramírez*

FIRMA: *[Firma]*

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Reacciones Adversas	KRd (N = 392) n (%)		Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Trastornos Vasculares				
Eventos trombóticos y embólicos ^a	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
Hipertensión ^f	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = Kyprolis, lenalidomida, y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona

^a Neumonía incluye neumonía y bronconeumonía.

^b Neuropatías periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial, y neuropatía periférica motora.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Eventos venosos trombóticos y embólicos, incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, trombosis venosa de extremidad, síndrome post-trombótico, trombosis venosa.

^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva.

Hubieron 274 (70%) pacientes en el brazo KRd que recibieron tratamiento más allá del Ciclo 12. No hubo nuevas reacciones adversas clínicamente relevantes que emergieran en los ciclos de tratamiento posteriores.

Reacciones Adversas Ocurrendo en una Frecuencia de < 10%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia, trombocitopenia.
- **Trastornos cardíacos:** paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, isquemia de miocardio, efusión pericárdica.
- **Trastornos del oído y laberínticos:** sordera, tinnitus.
- **Trastornos oculares:** catarata, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor de muelas.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** escalofríos, reacción en el sitio de infusión, falla orgánica múltiple, dolor.
- **Infecciones:** colitis por *Clostridium difficile*, influenza, infección pulmonar, rinitis, septicemia, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** deshidratación, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoproteinemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** debilidad muscular, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, delirio.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito.
- **Trastornos vasculares:** trombosis de vena profunda, hemorragia, hipotensión.

Cofepris  **DICTAMINADOR MEDICO**

Consultor Federal para la Protección del Consumidor

11 ENE 2023

NOMBRE: *Ruth Perdomo*

FIRMA: *[Signature]*

6

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Reacciones adversas Grado 3 o mayor que ocurrieron durante los Ciclos 1 a 12 con una diferencia sustancial ($\geq 2\%$) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipocalcemia, e hipofosfatemia.

La Tabla 2 describe las anomalías de laboratorio Grado 3 a 4 reportadas en ASPIRE.

Tabla 2: Anomalías de Laboratorio Grado 3 a 4 ($\geq 10\%$) durante los Ciclos 1 a 12 en Pacientes que Recibieron KRd (Régimen de 20/27 mg/m²) en ASPIRE

Anormalidad de Laboratorio	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Disminución de linfocitos	182 (46)	119 (31)
Disminución de la cuenta absoluta de neutrófilos	152 (39)	141 (36)
Disminución de fósforo	122 (31)	106 (27)
Disminución de plaquetas	101 (26)	59 (15)
Disminución de la cuenta total de glóbulos blancos	97 (25)	71 (18)
Disminución de hemoglobina	58 (15)	68 (18)
Glucosa incrementada	53 (14)	30 (8)
Disminución de potasio	41 (11)	23 (6)

KRd = Kyprolis, lenalidomida, y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

Kyprolis en Combinación con Dexametasona

La seguridad de Kyprolis en combinación con dexametasona fue evaluada en dos estudios abiertos, aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.).

ENDEAVOR

La seguridad de Kyprolis 20/56 mg/m² dos veces a la semana en combinación con dexametasona (Kd) fue evaluada en ENDEAVOR. Los pacientes recibieron tratamiento por una mediana de duración de 48 semanas en el brazo de Kd y 27 semanas en el brazo de bortezomib/dexametasona (Vd).

Ocurrieron muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días del último tratamiento de estudio en 32/463 (7%) pacientes en el brazo de Kd y 21/456 (5%) pacientes en el brazo de Vd. Las causas de muerte que ocurrieron en pacientes (%) en los dos brazos (Kd versus Vd) incluyeron cardíaca 4 (1%) versus 5 (1%), infecciones 8 (2%) versus 8 (2%), progresión de la enfermedad 7 (2%) versus 4 (1%), pulmonar 3 (1%) versus 2 (< 1%), renal 1 (< 1%) versus 0 (0%), y otros eventos adversos 9 (2%) versus 2 (< 1%). Se reportaron reacciones adversas graves en 59% de los pacientes en el brazo de Kd y 40% de los pacientes en el brazo de Vd. En ambos brazos, la neumonía fue la reacción adversa grave más frecuentemente reportada (8% versus 9%).

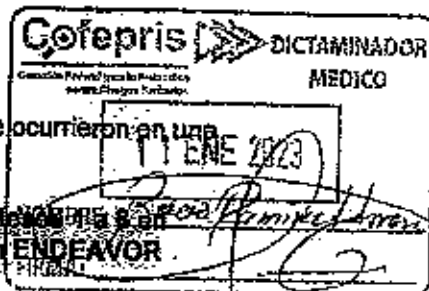
La discontinuación debida a cualquier reacción adversa ocurrió en 29% en el brazo de Kd versus 26% en el brazo de Vd. La reacción adversa más frecuente que llevo a la discontinuación fue insuficiencia cardíaca en el brazo de Kd (n = 8, 2%) y neuropatía periférica en el brazo de Vd (n = 22, 5%). La incidencia de eventos de falla cardíaca fue de 11% en el brazo Kd versus 3% en el brazo Vd.



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO



Las reacciones adversas en los primeros 6 meses de la terapia que ocurrieron en una tasa de 10% o más en el brazo Kd se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones Adversas (≥ 10%) Ocurriendo en los Primeros 6 Meses en Pacientes que Recibieron Kd (Régimen de 20/56 mg/m²) en ENDEAVOR

Reacciones Adversas	Kd (N = 483) n (%)		Vd (N = 458) n (%)	
	Cualquier Grado	Grado ≥ 3	Cualquier Grado	Grado ≥ 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	117 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Náusea	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Constipación	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	6 (1)	25 (6)	2 (0)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
Neuropatías Periféricas ^b	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio ^c	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos				
Disnea ^d	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos ^e	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ^f	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = Kyprolis y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona

^a La trombocitopenia incluye disminución de cuenta de plaquetas y trombocitopenia.

^b Neuropatías periféricas incluyen neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial, y neuropatía periférica motora.

^c Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^d Tos incluye tos y tos productiva.

^e Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva, y emergencia hipertensiva.

La tasa de evento de neuropatía periférica ≥ Grado 2 en el brazo de Kd fue de 7% (IC 95%: 5, 9) versus 35% (IC 95%: 31, 39) en el brazo Vd.

223300EUB20242

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

A-7

Reacciones Adversas Ocurriendo en una Frecuencia de < 10%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, trombocitopenia trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación atrial, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, isquemia de miocardio, palpitaciones, taquicardia.
- **Trastornos del oído y laberínticos:** tinnitus.
- **Trastornos oculares:** catarata, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor de muelas.
- **Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:** dolor de pecho, escalofríos, enfermedad parecida a la influenza, reacciones en el sitio de infusión (incluyendo inflamación, dolor, y eritema), malestar, dolor.
- **Trastornos hepatobiliares:** colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia.
- **Trastornos del sistema inmune:** hipersensibilidad al fármaco.
- **Infecciones:** bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, neumonía, rinitis, septicemia, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución de apetito, deshidratación, hipercalcemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** debilidad muscular, dolor musculoesquelético de pecho, dolor musculoesquelético, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, mareo, hipoestesia, parestesia, síndrome de encefalopatía posterior reversible.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos:** síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancias.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, erupciones.
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, enrojecimiento, hipotensión.

CONCEPTO **DICTAMINADOR**
MEDICO
11 JUN 2023
NOMBRE: *Rodrigo Ramírez Herra*
FIRMA: *[Firma]*

La Tabla 4 describe anomalías de laboratorio Grado 3 a 4 reportadas en una tasa de $\geq 10\%$ en el brazo Kd.

Tabla 4: Anomalías de Laboratorio Grado 3 a 4 ($\geq 10\%$) en los Meses 1 a 6 en Pacientes que Recibieron Kd (Régimen de 20/56 mg/m²) en ENDEAVOR

Anomalía de Laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Disminución de linfocitos	249 (54)	180 (40)

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO:

Anormalidad de Laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Incremento del ácido úrico	244 (53)	190 (43)
Disminución de hemoglobina	79 (17)	68 (15)
Disminución de plaquetas	85 (18)	77 (17)
Disminución de fósforo	74 (16)	60 (13)
Disminución en la depuración de creatinina*	85 (14)	89 (17)
Incremento de potasio	55 (12)	21 (5)

Kd = Kyprolis y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona.

*Calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault.

**DICTAMINADOR
MÉDICO**

11 FEB 2023

NOMBRE: Rodrigo R. Hernández

FIRMA: [Firma]

A.R.R.O.W.

La seguridad de Kyprolis en combinación con dexametasona se evaluó en A.R.R.O.W. Los pacientes de A.R.R.O.W. recibieron tratamiento durante una mediana de 38 semanas en el brazo de Kd 20/70 mg/m² una vez por semana y de 29.1 semanas en el brazo Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana. El perfil de seguridad para el régimen de Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana fue similar al de Kd 20/27 mg/m² dos veces a la semana.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores al último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/238 (9%) pacientes en el brazo de Kd 20/70 mg/m² y en 18/235 (8%) pacientes en el brazo Kd 20/27 mg/m². Las reacciones adversas fatales más frecuentes que ocurren en pacientes (%) en los dos brazos (una vez por semana Kd 20/70 mg/m² versus dos veces por semana Kd 20/27 mg/m²) fueron sepsis 2 (< 1%) versus 2 (< 1%), shock séptico 2 (< 1%) versus 1 (< 1%) e infección 2 (< 1%) versus 0 (0%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 43% de los pacientes en el brazo de Kd 20/70 mg/m² y en el 41% de los pacientes en el brazo de Kd 20/27 mg/m². En ambos brazos, la neumonía fue la reacción adversa grave más frecuentemente reportada (8% versus 7%). La discontinuación debida a cualquier reacción adversa ocurrió en 13% en el brazo de Kd 20/70 mg/m² versus 12% en el brazo de Kd 20/27 mg/m². La reacción adversa más frecuente que llevó a la interrupción fue la lesión renal aguda (2% versus 2%). La incidencia de eventos de falla cardíaca fue del 3,8% en el brazo de Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana versus el 5,1% en el brazo de Kd 20/27 mg/m² dos veces a la semana.

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 10 % o más en cualquiera de los brazos de Kd se presentan en la Tabla 5.

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

4-3

Tabla 5: Reacciones adversas en Pacientes que Recibieron Kd (≥ 10% en cualquier brazo Kd) en A.R.R.O.W.

Reacciones Adversas	Una vez por semana Kd 20/70 mg/m ² (N = 238) n (%)		Dos veces por semana Kd 20/27 mg/m ² (N = 235) n (%)	
	Cualquier Grado	Grado ≥ 3	Cualquier Grado	Grado ≥ 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia ^a	64 (26,9)	42 (17,6)	76 (32,3)	42 (17,9)
Trombocitopenia ^b	53 (22,3)	26 (10,9)	41 (17,4)	27 (11,5)
Neutropenia ^c	30 (12,6)	21 (8,8)	27 (11,5)	17 (7,2)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	44 (18,5)	2 (0,8)	47 (20,0)	3 (1,3)
Náusea	34 (14,3)	1 (0,4)	26 (11,1)	2 (0,9)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Pirrexia	55 (23,1)	2 (0,8)	38 (16,2)	4 (1,7)
Fatiga	48 (20,2)	11 (4,6)	47 (20,0)	5 (2,1)
Astenia	24 (10,1)	3 (1,3)	25 (10,6)	2 (0,9)
Edema periférico	18 (7,6)	0 (0,0)	25 (10,6)	2 (0,9)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio ^d	70 (29,4)	7 (2,9)	79 (33,6)	7 (3,0)
Neumonía	28 (11,8)	24 (10,1)	20 (8,5)	16 (6,8)
Bronquitis	27 (11,3)	2 (0,8)	25 (10,6)	5 (2,1)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Dolor de espalda	28 (11,8)	2 (0,8)	28 (11,9)	4 (1,7)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	25 (10,5)	1 (0,4)	23 (9,8)	1 (0,4)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	35 (14,7)	2 (0,8)	47 (20,0)	0 (0,0)
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos				
Tos ^e	37 (15,5)	2 (0,8)	31 (13,2)	0 (0,0)
Disnea ^f	28 (11,8)	1 (0,4)	26 (11,1)	2 (0,9)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ^g	51 (21,4)	13 (5,5)	48 (20,4)	12 (5,1)

Kd = Kyprolis y dexametasona

^a La anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de la hemoglobina.

^b La trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^c La neutropenia incluye el recuento de neutrófilos disminuido y neutropenia.

^d La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto respiratorio superior.

^e La tos incluye tos y tos productiva.

^f La disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

^g Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

Colepms DICTAMINADOR
MEDICO

11/ENE/2023

NOMBRE: *Rebeca Riquelme*

FIRMA: *[Firma]*

DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Reacciones Adversas Ocurriendo en una Frecuencia de < 10%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, trombocitopenia trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación atrial, paro cardíaco, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, isquemia de miocardio, palpitaciones, taquicardia.
- **Trastornos del oído y laberínticos:** tinnitus.
- **Trastornos oculares:** catarata, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, dolor de muelas, vómitos.
- **Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:** dolor de pecho, escalofríos, enfermedad parecida a la influenza, reacciones en el sitio de infusión (incluyendo inflamación, dolor, y eritema), malestar, dolor.
- **Trastornos hepatobiliares:** colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia.
- **Infecciones:** colitis por *Clostridium difficile*, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, shock séptico, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución de apetito, deshidratación, hipercalcemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** espasmos musculares, debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, mareos, parestesia, neuropatía periférica.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, delirio.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos:** síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancias.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, erupciones.
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, enrojecimiento, hipotensión.

DICTAMINADOR
MÉDICO

NOMBRE: *Rodrigo P. Pizarro*

FIRMA: *[Firma]*

FECHA: *2023*

Kyprolis en Combinación con Daratumumab intravenoso y Dexametasona

La seguridad de Kyprolis en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona se evaluó en dos estudios (CANDOR y EQUULEUS).

CANDOR

La seguridad de Kyprolis 20/56 mg/m² dos veces a la semana en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona (DKd) se evaluó en CANDOR. Pacientes recibieron Kyprolis durante una mediana de 58 semanas en el brazo de DKd y de 40 semanas en el brazo de Kd.

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

9-9

Se reportaron reacciones adversas graves en el 50% de los pacientes en el brazo de DKd y en el 46% de los pacientes en el brazo de Kd. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en el brazo de DKd en comparación con el brazo de Kd fueron neumonía (14% versus 9%), pirexia (4.2% versus 2.0%), influenza (3.9% versus 1.3%), sepsis (3.9% versus 1.3%), anemia (2.3% versus 0.7%), bronquitis (1.9% versus 0%) y diarrea (1.6% versus 0%). Se produjeron reacciones adversas mortales dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de cualquier tratamiento del estudio en un 10% de los 308 pacientes en el brazo de DKd en comparación con un 5% de los 153 pacientes en el brazo de Kd. La reacción adversa mortal más frecuente (DKd frente a Kd) fue infección, un 4.5% versus 2.6%.

La interrupción permanente del fármaco debido a una reacción adversa en pacientes que recibieron Kyprolis se produjo en el 21% de los pacientes del brazo de DKd versus el 22% en el brazo de Kd. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento con Kyprolis fueron insuficiencia cardíaca (1.9%) y fatiga (1.9%) en el brazo de DKd e insuficiencia cardíaca (2.0%), hipertensión (2.0%) y lesión renal aguda (2.0%) en el brazo de Kd. Se interrumpió el tratamiento con Kyprolis debido a reacciones adversas en el 71% de los pacientes en el brazo de DKd frente a un 63% en el brazo de Kd. Se redujo la dosis de Kyprolis debido a reacciones adversas en el 25% de los pacientes del brazo de DKd frente a un 20% en el brazo de Kd.

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión después de la primera dosis de Kyprolis en un 13% en el brazo de DKd frente a un 1% en el brazo de Kd.

En la Tabla 6, se resumen las reacciones adversas en CANDOR.

Tabla 6: Reacciones Adversas (≥ 15%) en Pacientes que Recibieron DKd o Kd (Régimen de 20/56 mg/m²) en CANDOR

Reacciones Adversas	DKd dos veces a la semana (N = 308)		Kd dos veces a la semana (N = 153)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Reacción relacionada con la infusión ^a	41	12	28	5
Fatiga ^b	32	11	28	8
Pirexia	20	1.9	15	0.7
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio ^c	40 ^a	7	29	3.3
Neumonía	18 ^a	13	12	9
Bronquitis	17	2.6	12	1.3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ^d	37	25	30	16
Anemia ^e	33	17	31	14
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	32	3.9	14	0.7
Náusea	18	0	13	0.7
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	31	18	28	13
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos				
Tos ^f	21	0	21	0
Disnea	20	3.9	22	2.6

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Reacciones Adversas	DKd dos veces a la semana (N = 308)		Kd dos veces a la semana (N = 153)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	18	3.8	11	2.0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Dolor de espalda	16	1.8	10	1.3

DKd = Kyprolis, daratumumab y dexametasona; Kd = Kyprolis y dexametasona

* La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión se basa en un conjunto de síntomas (incluidos: hipertensión, prurito, erupción, mialgia, hipotensión, aumento de la presión arterial, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema de cara, hipersensibilidad, síncope, hinchazón, prurito en el ojo, edema palpebral, insuficiencia renal, hinchazón facial) relacionados con la infusión que se produjeron dentro de 1 día después de la administración de DKd o Kd.

* La fatiga incluye fatiga y astenia.

* La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio superior e inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

* La trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia.

* La anemia incluye anemia, hematocrito disminuido y hemoglobina disminuida.

* La tos incluye tos productiva y tos seca.

* Incluye reacciones adversas mortales.

DICTAMINADOR MEDICO

11 ENE 2020

NOMBRE: Rocio Requena Herrera

SIRMA: [Firma]

Reacciones Adversas Ocurriendo en una Frecuencia de < 10%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, púrpura trombocitopénica trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular, parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, taquicardia.
- **Trastornos oculares:** cataratas.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** dolor torácico, malestar.
- **Infecciones:** gastroenteritis, influenza, neumonía, nasofaringitis, septicemia, shock séptico, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Exploraciones complementarias:** alanina aminotransferasa elevada, creatinina en sangre elevada, proteína C reactiva elevada, fracción de eyección disminuida.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** deshidratación, hiperglucemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** dolor en una extremidad.
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible, neuropatía periférica.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos:** insuficiencia respiratoria aguda, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción.
- **Trastornos vasculares:** trombosis de vena profunda, crisis hipertensiva.

9-10

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

EQUULEUS

La seguridad de Kyprolis 20/70 mg/m² una vez a la semana en combinación con daratumumab y dexametasona (DKd) se evaluó en EQUULEUS. Los pacientes recibieron Kyprolis por una mediana de duración de 66 semanas.

Se informaron reacciones adversas graves en un 48% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía (4.7%), infección del tracto respiratorio superior (4.7%), carcinoma basocelular (4.7%), influenza (3.5%), deterioro general del estado físico (3.5%) e hipercalcemia (3.5%). Se produjeron reacciones adversas mortales dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier tratamiento del estudio en un 3.5% de los pacientes, que murieron de deterioro general del estado físico, fallo multiorgánico después de aspergilosis broncopulmonar y progresión de la enfermedad.

Se produjo discontinuación del tratamiento con Kyprolis en un 19% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que llevó a la interrupción del tratamiento fue la astenia (2%). Se produjo la interrupción del tratamiento de Kyprolis debido a reacciones adversas en un 77% de los pacientes. Se produjo la reducción de la dosis de Kyprolis debido a reacciones adversas en un 31% de los pacientes en EQUULEUS.

Las reacciones relacionadas con la infusión que se produjeron después de la primera dosis de Kyprolis fueron de un 11%. Se informó de reacciones adversas de hipertensión pulmonar en un 4.7% de los pacientes en EQUULEUS.

En la Tabla 7, se resumen las reacciones adversas en EQUULEUS.

Tabla 7: Reacciones Adversas (≥ 15%) en Pacientes que Recibieron DKd (Régimen de 20/70 mg/m²) en EQUULEUS

Reacciones Adversas	DKd una vez a la semana (N = 85)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático		
Trombocitopenia ^a	68	32
Anemia ^b	52	21
Neutropenia ^c	31	21
Linfopenia ^d	29	25
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración		
Fatiga ^e	64	18
Reacción relacionada con la infusión ^f	53	12
Pirexia	37	1.2
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio ^g	53	3.5
Bronquitis	19	0
Nasofaringitis	18	0
Influenza	17	3.5
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	42	1.2
Vómito	40	1.2
Diarrea	38	2.4
Constipación	17	0

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Reacciones Adversas	DKd una vez a la semana (N = 85)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos		
Disnea	35	3.5
Tos*	33	0
Trastornos Vasculares		
Hipertensión	33	20
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	33	4.7
Trastornos del Sistema Nervioso		
Dolor de cabeza	27	1.2
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo		
Dolor de espalda	25	0
Dolor en una extremidad	15	0

DKd = Kyprolis, daratumumab y dexametasona; Kd = Kyprolis y dexametasona

* La trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia.

La anemia incluye anemia, hematocrito disminuido y hemoglobina disminuida.

La neutropenia incluye el recuento de neutrófilos disminuido y neutropenia.

La linfopenia incluye recuento de linfocitos disminuido y linfopenia.

La fatiga incluye fatiga y astenia.

La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión se basa en un conjunto de síntomas (incluidos: hipertensión, prurito, erupción, mialgia, hipotensión, aumento de la presión arterial, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema de cara, hipersensibilidad a los fármacos, prurito en el ojo, edema palpebral, insuficiencia renal, hinchazón facial) relacionados con la infusión que se produjeron dentro de 1 día después de la administración de DKd.

La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección de las vías respiratorias inferiores, infección del tracto respiratorio superior e infección vírica de las vías respiratorias altas.

La tos incluye tos productiva y tos seca.

DICTAMINADOR
MÉDICO

FECHA: 20/3

NOMBRE: *[Firma]*

FIRMA: *[Firma]*

Reacciones Adversas Ocurriendo en una Frecuencia de < 15%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, microangiopatía trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** insuficiencia cardíaca, isquemia de miocardio.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** síndrome de disfunción multorgánica.
- **Infecciones:** neumonía, septicemia, shock séptico.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** deshidratación, hipercalcemia.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** embolia pulmonar, hipertensión pulmonar.
- **Trastornos vasculares:** hipotensión.

Kyprolis en Pacientes que Recibieron Monoterapia

La seguridad de Kyprolis 20/27 mg/m² como una infusión de 10 minutos fue evaluada en estudios clínicos con 588 pacientes con mieloma en recaída y/o refractario. Se requirió pre-medicar dexametasona 4 mg antes de cada dosis en el Ciclo 1 y fue opcional para subsecuentes ciclos. La mediana de edad fue 64 años (rango 32 a 87), y aproximadamente 57% fueron hombres. Los pacientes recibieron una mediana de 5 (rango 1 a 20) regímenes previos. La mediana del número de ciclos iniciados fue 4 (rango 1 a 35).

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

9-11

Ocurrieron muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días desde la última dosis de Kyprolis en 30/598 (5%) pacientes recibiendo monoterapia con Kyprolis. Estas reacciones adversas estuvieron relacionadas a trastornos cardíacos en 10 (2%) pacientes, infecciones en 8 (1%) pacientes, trastornos renales en 4 (< 1%) pacientes, y otras reacciones adversas en 8 (1%) pacientes.

Se reportaron reacciones adversas graves en 50% de los pacientes de los estudios agrupados de monoterapia con Kyprolis (N = 598). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron: neumonía (8%), insuficiencia renal aguda (5%), progresión de la enfermedad (4%), púrexia (3%), hipercalcemia (3%), insuficiencia cardíaca congestiva (3%), mieloma múltiple (3%), anemia (2%), y disnea (2%).

En FOCUS, un estudio aleatorizado comparando Kyprolis como agente único versus corticoides con ciclofosfamida oral opcional para pacientes con mieloma múltiple en recada o refractario, la mortalidad fue más alta en los pacientes tratados con Kyprolis en comparación al brazo de control en el subgrupo de 48 pacientes de ≥ 75 años de edad. La causa más común de discontinuación debida a una reacción adversa fue insuficiencia renal aguda (2%).

La seguridad de la monoterapia con Kyprolis dosificado a 20/56 mg/m² mediante una infusión de 30 minutos fue evaluada en un estudio multicéntrico y abierto en pacientes con mieloma múltiple en recada y/o refractario. Los pacientes recibieron una mediana de 4 (rango 1 a 10) regímenes previos.

Las reacciones adversas ocurriendo en con la monoterapia con Kyprolis se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8: Reacciones Adversas ($\geq 20\%$) con Monoterapia de Kyprolis

Reacciones Adversas	20/56 mg/m ² mediante infusión de 30 minutos (N = 24)		20/27 mg/m ² mediante infusión de 2-10 minutos (N = 598)	
	Todos los grados n (%)	Grados 3 a 5 n (%)	Todos los grados n (%)	Grados 3 a 5 n (%)
Fatiga	14 (58)	2 (8)	238 (40)	25 (4)
Disnea ^a	14 (58)	2 (8)	202 (34)	21 (4)
Púrexia	14 (58)	0	177 (30)	11 (2)
Trumbocitopenia	13 (54)	13 (54)	220 (37)	152 (25)
Náusea	13 (54)	0	211 (35)	7 (1)
Anemia	10 (42)	7 (29)	291 (49)	141 (24)
Hipertensión ^b	10 (42)	3 (13)	90 (15)	22 (4)
Escalofrío	9 (38)	0	73 (12)	1 (< 1)
Cefalea	8 (33)	0	141 (24)	7 (1)
Tos ^c	8 (33)	0	134 (22)	2 (< 1)
Vómito	8 (33)	0	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	8 (33)	8 (33)	85 (14)	73 (12)
Insomnio	7 (29)	0	75 (13)	0
Mareo	7 (29)	0	64 (11)	5 (1)
Diarrea	6 (25)	1 (4)	160 (27)	8 (1)

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Reacciones Adversas	20/58 mg/m ² mediante infusión de 30 minutos (N = 24)		20/27 mg/m ² mediante infusión de 2-10 minutos (N = 598)	
	Todos los grados n (%)	Grados 3 a 5 n (%)	Todos los grados n (%)	Grados 3 a 5 n (%)
Incremento de creatinina en sangre	6 (25)	1 (4)	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	5 (21)	0	118 (20)	1 (<1)
Dolor de espalda	5 (21)	1 (4)	115 (19)	19 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	5 (21)	1 (4)	112 (19)	15 (3)
Disminución de apetito	5 (21)	0	89 (15)	2 (0.3)
Espasmos musculares	5 (21)	0	62 (10)	5 (0.8)
Dolor de pecho	5 (21)	0	20 (3)	1 (0.2)

* Dificultad incluye términos preferidos de disnea y disnea por esfuerzo.

* Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva, y emergencia hipertensiva.

* Tos incluye tos y tos productiva.

Reacciones Adversas Ocurriendo en una Frecuencia de < 20%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, neutropenia.
- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, isquemia de miocardio.
- Trastornos del oído y laberínticos: tinnitus.
- Trastornos oculares: catarata, visión borrosa.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor de muelas.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, reacción en el sitio de infusión, falla orgánica múltiple, dolor.
- Trastornos hepatobiliares: falla hepática.
- Infecciones: bronquitis, bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, septicemia, infección del tracto urinario.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipercalcemia, hiperglucemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo: artralgia, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético de pecho, mialgia, dolor en extremidades.
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial.
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad.
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, daño renal.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, hemorragia pulmonar.

11 ENE 2023
NOMBRE: *Rafael Rodríguez*
FIRMA: *[Firma]*

DICTAMINADOR
MÉDICO

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

A-12

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción.
- **Trastornos vasculares:** eventos embólicos y trombóticos, venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), hemorragia, hipotensión.

Reacciones adversas Grado 3 o mayor ocurriendo con una incidencia de > 1% incluyen neutropenia febril, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor, sepsis infección del tracto urinario, hiperglucemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal, edema pulmonar, e hipotensión.

La Tabla 9 describe las anomalías de laboratorio Grado 3 a 4 reportadas en una tasa de > 10% para pacientes que recibieron monoterapia de Kyprolis.

Tabla 9: Anomalías de Laboratorio Grado 3 a 4 (> 10%) con Monoterapia de Kyprolis

Anormalidad de Laboratorio	Kyprolis 20/56 mg/m² (N = 24)	Kyprolis 20/27 mg/m² (N = 598)
Disminución de linfocitos	15 (63)	151 (25)
Disminución de plaquetas	11 (46)	184 (31)
Disminución de hemoglobina	7 (29)	132 (22)
Disminución de la cuenta total de glóbulos blancos	3 (13)	71 (12)
Disminución de sodio	2 (8)	68 (12)
Disminución de la cuenta absoluta de neutrófilos	2 (8)	87 (11)

Experiencias Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de Kyprolis. Dado que estas reacciones son reportadas de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco: síndrome hemolítico urémico (HUS, por sus siglas en inglés), reactivación de virus de la hepatitis B, perforación gastrointestinal, pericarditis, infección por citomegalovirus, incluyendo coriorretinitis, neumonitis, enterocolitis, viremia, obstrucción intestinal y pancreatitis aguda.

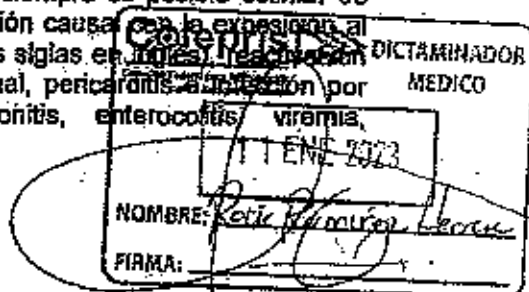
USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de Kyprolis en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso Geriátrico

De los 2387 pacientes en estudios clínicos de Kyprolis, el 51% tenía 65 años o una edad superior, mientras que el 14% tenía 75 años o una edad superior. La incidencia de eventos adversos graves fue del 48% en pacientes de < 65 años de edad, del 58% en pacientes de 65 a 74 años de edad, y del 63% en pacientes de ≥ 75 años de edad. De los 308 pacientes en CANDOR que recibieron DKd, un 47% tenía 65 años o una edad superior, mientras que un 9% tenía 75 años o una edad superior. Se produjeron



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

22330 DEL 870242

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

reacciones adversas fatales en el brazo de DKd de CANDOR en un 6% de los pacientes < 65 años, un 14% de los pacientes de entre 65 y 74 años, y un 14% de los pacientes ≥ 75 años (ver Reacciones secundarias y adversas). No se observó diferencia en la general en cuanto a efectividad entre pacientes de edad más avanzada y pacientes más jóvenes.

Daño Hepático

Se recomienda reducir la dosis de Kyprolis en un 25% en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total 1 a 1,5 × ULN o cualquier AST o bilirrubina total ≤ ULN y AST > ULN) o moderada (bilirrubina total > 1,5 a 3 × ULN y cualquier AST). No se ha establecido una dosis recomendada de Kyprolis para pacientes con daño hepático grave (bilirrubina total > 3 × ULN y cualquier AST) (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

La incidencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes con daño hepático leve, moderado y severo combinado (22/35 o 63%) que en pacientes con función hepática normal (3/11 o 27%). (ver PRECAUCIONES GENERALES).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Carfilzomib es metabolizado principalmente a través de la actividad de las peptidasas y epóxido hidrolasas y, como resultado, es poco probable que el perfil farmacocinético de carfilzomib se vea afectado por la administración concomitante de inhibidores e inductores del citocromo P450. No se espera que carfilzomib pueda influenciar la exposición a otros fármacos.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Ninguna.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN A LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS, Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis, Mutagénesis, y Daño a la Fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis con carfilzomib.

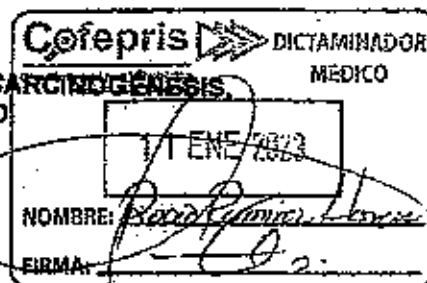
Carfilzomib fue clastogénico en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos de sangre periférica. Carfilzomib no fue mutagénico en la prueba *in vitro* de mutación inversa en bacterias (prueba de Ames) y no fue clastogénico en la prueba *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de ratón.

No se han conducido estudios de fertilidad con carfilzomib. No se observaron efectos sobre los tejidos del sistema reproductor durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas de 28 días en ratas y monos o en estudios de toxicidad crónica de 6 meses en ratas y 9 meses en monos.

Toxicología y/o Farmacología Animal

Toxicidad cardiovascular

Los monos a los cuales se les administró una dosis única por bolo intravenoso de carfilzomib a 3 mg/kg (aproximadamente 1.3 veces la dosis recomendada en



KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

humanos de 27 mg/m² con base a la superficie corporal) presentaron hipotensión, frecuencia cardíaca elevada y niveles séricos de troponina T elevados.

Administración crónica

La administración repetida de carfilzomib por bolo intravenoso de ≥ 2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos utilizando esquemas de dosificación similares a aquellos utilizados clínicamente resultó en muerte a causa de toxicidad en el sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, derrame pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomérulopatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia/inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas representa aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² con base en la superficie corporal. La dosis de 2 mg/kg/dosis en monos es aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos con base al área de superficie corporal.

Carlizomib no fue teratogénico cuando se administró intravenosamente a ratas y conejas embarazadas durante el periodo de organogénesis en dosis de hasta 2 mg/kg/día en ratas y 0.8 mg/kg/día en conejas. En conejas, hubo un incremento en pérdida pre-implantación a ≥ 0.4 mg/kg/día y un incremento en reabsorciones tempranas y pérdidas post-implantación y una disminución en el peso fetal en la dosis maternalmente tóxica de 0.8 mg/kg/día. Las dosis de 0.4 y 0.8 mg/kg/día en conejas son aproximadamente 20% y 40%, respectivamente, de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base al área de superficie corporal.

en el peso real en la dosis
0.8 mg/kg/día en la dosis
la dosis recomendada en
af.

DICTAMINADOR
MEDICO

11 ENE 2013

NOMBRE: Diego R. Moya

FIRMA: [Signature]

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Cálculo de Dosis

Para pacientes con un área de superficie corporal (ASC) de 2.2 m² o menos, calcule la dosis de Kyprolls con el ASC real. No es necesario realizar ajustes de la dosis para cambios de peso inferiores o iguales al 20%.

En pacientes con un ASC superior a 2.2 m², calcule la dosis de Kypolis con un ASC de 2.2 m².

Dosis recomendada

Kyprolis en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

Administrar Kyprolls intravenosamente como una infusión de 10 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con lenalidomida y dexametasona hasta el Ciclo 12, como se muestra en la Tabla 10. La dosis inicial recomendada de Kyprolls es de 20 mg/m² en el Ciclo 1, los Días 1 y 2. De ser tolerado, la dosis deberá escalarse a 27 mg/m² en el Ciclo 1, el Día 8. Desde el Ciclo 13, administrar Kyprolls los Días 1, 2, 15 y 16 hasta el Ciclo 18. Suspender Kyprolls después del Ciclo 18. Continuar el tratamiento con la lenalidomida y la dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. Consulte la información de prescripción de la lenalidomida y la dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

**Tabla 10: Kyprolis 20/27 mg/m² Dos veces por Semana (Infusión de 10 Minutos)
en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona**

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Días 23 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexame-tasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenali-domida	25 mg diariamente en los Días 1 a 21										-
	Ciclos 2 a 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Días 23 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexame-tasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenali-domida	25 mg diariamente en los Días 1 a 21										-
	Ciclos 13 y posteriores*										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Días 23 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexame-tasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-
Lenali-domida	25 mg diariamente en los Días 1 a 21										-

*Kyprolis es administrado hasta el Ciclo 18, la lenalidomida y la dexametasona continúan a partir de esa semana.

Kyprolis en Combinación con Dexametasona

Régimen de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolis intravenosamente como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con lenalidomida y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o hasta la toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 11. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² en el Ciclo 1, los Días 1 y 2. De ser tolerado, la dosis deberá escalar a 56 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que Kyprolis. Referir a la Información para Prescribir de la dexametasona a fin de obtener información adicional sobre la dosis.


COLEGIO DE MÉDICOS
 DICTAMINADOR
 MÉDICO
 NOMBRE: Rafael Rodríguez
 FIRMA: [Firma]

9-14

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

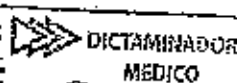
Tabla 11: Kyprolis 20/56 mg/m² Dos Veces a la Semana (infusión de 30 minutos) en combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

	Ciclos 2 y posteriores											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Régimen de 20/70 mg/m² una vez por semana mediante infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolis intravenosamente como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 12. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² en el Ciclo 1, el Día 1. De ser tolerado, la dosis deberá escalar a 70 mg/m² en el Ciclo 1, el Día 8. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de Kyprolis. Referir a la información para Prescribir de dexametasona a fin de obtener información adicional sobre la dosis.



 DICTAMINADOR MEDICO
 ENF 2023
 NOMBRE: *Rafael Rumbos Flores*
 FIRMA: *[Signature]*

Tabla 12: Kyprolis 20/70 mg/m² Una Vez a la Semana (Infusión de 30 minutos) en combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-

	Ciclos 2 a 9											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-

	Ciclos 10 y posteriores											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

Kyprolis en Combinación con Daratumumab Intravenoso y Dexametasona

Régimen de 20/66 mg/m² dos veces por semana mediante infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolis por vía intravenosa como una infusión por 30 minutos los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o que se produzca una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 13. La dosis inicial recomendada

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS® INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

de Kyprolis es de 20 mg/m² en el Ciclo 1, los Días 1 y 2. De ser tolerado, la dosis deberá escalar a 56 mg/m² en el Ciclo 1, el Día 8 y de ahí en adelante. Administre dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que Kyprolis y entre 1 y 2 horas antes que el daratumumab intravenoso. Consulte la información de prescripción de daratumumab intravenoso y la dexametasona si desea obtener información adicional sobre la dosificación.

DICTAMINADOR
MÉDICO

Tabla 13: Kyprolis 20/56 mg/m² Dos Veces a la Semana (Infusión de 30 Minutos) en combinación con Daratumumab Intravenoso y Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3 a 6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclos 7 y siguientes											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* En pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa una vez a la semana después de la primera semana.

Régimen de 20/70 mg/m² una vez por semana mediante infusión de 30 minutos

KYPROLIS® INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

A-15

Administre Kyprolis por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 14. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² en el Ciclo 1, el Día 1. De ser tolerado, la dosis deberá escalarse a 70 mg/m² en el Ciclo 1, el Día 8 y de ahí en adelante administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que Kyprolis y entre 1 y 4 horas antes que el daratumumab intravenoso. Consulte la información de prescripción del daratumumab intravenoso y la dexametasona si desea obtener información adicional sobre la dosificación.

DICTAMINADOR
MÉDICO

Tabla 14: Kyprolis 20/70 mg/m² Una Vez a la Semana (Infusión de 30 minutos) en Combinación con Daratumumab Intravenoso y Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3 a 6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclos 7 y siguientes											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* En pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa una vez a la semana después de la primera semana.

Monoterapia con Kyprolis

2233 006670 242

KYPROLIS® INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Régimen de 20/27 mg/m² dos veces por semana mediante infusión de 10 minutos

Administrar Kyprolis intravenosamente como una infusión de 10 minutos. En los Ciclos 1 hasta el 12, administrar Kyprolis en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días como se muestra en la Tabla 15. A partir del Ciclo 13, administrar Kyprolis los Días 1, 2, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Pre-medicar con dexametasona 4 mg oral o intravenoso 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Kyprolis en el Ciclo 1, posteriormente según se requiera para minimizar las reacciones de la infusión. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. Si se tolera, escalar la dosis a 27 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1 y de ahí en adelante. Continuar administrando Kyprolis hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad sea inaceptable.

Tabla 15: Monoterapia con Kyprolis 20/27 mg/m² Dos veces por Semana (Infusión de 10 Minutos)

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Seman a 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2 a 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Seman a 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 y posteriores									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Seman a 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

* Se requiere pre-medicación con dexametasona para cada dosis de Kyprolis en el Ciclo 1.

Régimen de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolis intravenosamente como una infusión de 30 minutos. En los Ciclos 1 hasta el 12, administrar Kyprolis en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días como lo muestra la Tabla 16. Desde el Ciclo 13, administrar Kyprolis los Días 1, 2, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Pre-medicar con dexametasona 8 mg oral o intravenosa 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Kyprolis en el Ciclo 1, posteriormente según se requiera para minimizar las reacciones de la infusión. La dosis de arranque recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. Si se tolera, escalar la dosis a 56 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1. Continuar con Kyprolis hasta que ocurra progresión de la enfermedad o la toxicidad sea inaceptable.

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

A-16

**Tabla 16: Monoterapia con Kyprolis 20/56 mg/m² Dos veces por Semana
(Infusión de 30 Minutos)**

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-
	Ciclos 2 a 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-
	Ciclos 13 y posteriores									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-

* Se requiere pre-medicación con dexametasona para cada dosis de Kyprolis en el Ciclo 1.

Precauciones de administración

Hidratación

Se requiere una hidratación adecuada antes de la dosificación en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. Considere la hidratación tanto con líquidos orales (30 mL por kg por lo menos 48 horas antes del Ciclo 1, Día 1) como líquidos por vía intravenosa (250 mL a 500 mL de solución intravenosa apropiada antes de cada una de las dosis del Ciclo 1). Si se requiere, administre adicionalmente de 250 mL a 500 mL de solución por vía intravenosa después de la administración de Kyprolis. Continuar con la hidratación por vía intravenosa y/o oral, según sea necesario en los ciclos posteriores.

Monitorizar a los pacientes por evidencia de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales del paciente, especialmente en pacientes con o en riesgo de insuficiencia cardíaca (consulte PRECAUCIONES GENERALES).

Monitoreo de electrolitos

Durante el tratamiento con Kyprolis se deberá monitorizar regularmente los niveles de potasio sérico. (ver Reacciones Adversas).

Premedicaciones y Medicamentos Concomitantes

Premedicar con la dosis recomendada de dexametasona para monoterapia o dexametasona administrada como parte de la terapia en combinación. Administrar dexametasona vía oral o intravenosa por lo menos 30 minutos pero no más de 4 horas antes de todas las dosis de Kyprolis durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y

11 ENE 2023

NOMBRE: *Rodrigo Llanos Herra*

FIRMA: *[Firma]*

DICTAMINADOR
MÉDICO

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

A-17

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Toxicidad Renal (ver Precauciones generales)	Medidas Recomendadas
• Creatinina sérica igual o mayor a 2 veces la basal, o • Depuración de creatinina menor a 15 mL/min o disminuciones en la depuración de creatinina a menor o igual que 50% sobre el valor basal o necesidad de hemodiálisis	• Detener la dosis y monitorizar continuamente la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) • Si es atribuible a Kyprolis, reanudar cuando la función renal se haya recuperado al 25% de la capacidad basal, reiniciando con 1 dosis reducida en un nivel^a • Si no es atribuible a Kyprolis, la dosis puede ser reanudada a discreción del proveedor de atención médica • Para pacientes en hemodiálisis recibiendo Kyprolis, la dosis se administrará después del procedimiento de hemodiálisis
Otra Toxicidad No-hematológica (ver Reacciones secundarias y adversas)	Medida Recomendada
• Para cualquier otro tipo de toxicidad no hematológica, severas o que ponen en riesgo la vida^b	• Detener la dosis hasta su resolución o hasta que se retorne a la situación basal • Considere la posibilidad de reiniciar el siguiente tratamiento programado a una reducción en el nivel de dosis^a

CAN = cuenta absoluta de neutrófilos

^a Ver Tabla 18 para reducciones del nivel de la dosis.

^b Grados 3 y 4.

Cofepris DICTAMINADOR MEDICO

11 FEB 2018

NOMBRE: *Rafael R. R. R.*

FIRMA: *[Firma]*

Tabla 18: Reducciones del Nivel de la Dosis para Reacciones Adversas

Régimen	Dosis	Primera Reducción de la Dosis	Segunda Reducción de la Dosis	Tercera Reducción de la Dosis
Kyprolis y Dexametasona O Kyprolis, Daratumumab y Dexametasona (una vez por semana)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ^{2a}
Kyprolis y Dexametasona O Kyprolis, Daratumumab y Dexametasona O Monoterapia con Kyprolis (dos veces por semana)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Régimen	Dosis	Primera Reducción de la Dosis	Segunda Reducción de la Dosis	Tercera Reducción de la Dosis
Kyprolis, Lenalidomida y Dexametasona O Monoterapia con Kyprolis (dos veces por semana)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	—

Nota: Los tiempos de infusión permanecen sin cambio durante la (s) reducción(es) en la dosis.
* Si la toxicidad persiste, discontinuar el tratamiento con Kyprolis.

Modificación de Dosis para Daño Hepático

Para pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total 1 a 1.5 x ULN y cualquier AST o bilirrubina total ≤ ULN y AST > ULN) o daño hepático moderado (bilirrubina total > 1.5 a 3 x ULN y cualquier AST), (ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS).

Dosis Recomendada para Enfermedad Renal en Etapa Terminal

Para pacientes con enfermedad renal en etapa final quienes están en diálisis administrar Kyprolis después del procedimiento de hemodiálisis.

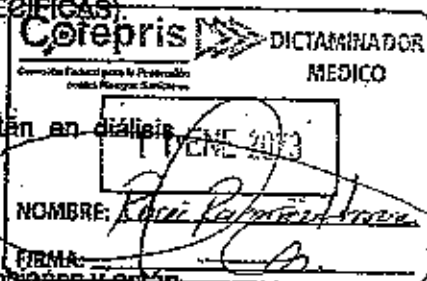
Preparación y Administración

Los frascos ampula de Kyprolis no contienen conservadores antimicrobianos y están destinados para uso único. La solución reconstituida contiene cefazolin a una concentración de 2 mg/mL.

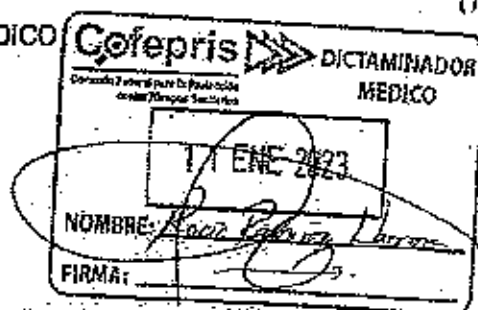
Léase las instrucciones de uso completas antes de reconstituir. Los productos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente ya que puede contener partículas y decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el contenedor lo permitan.

Pasos de Preparación/Reconstitución:

1. Retirar el frasco ampula del refrigerador justo antes de usarse.
2. Calcular la dosis (mg/m²) y el número de frascos ampula de Kyprolis requeridos utilizando el área de la superficie corporal del paciente (BSA) basal.
3. Utilice una aguja de calibre 21 o mayor (aguja con diámetro externo de 0.8 mm o menor) para reconstituir de manera aséptica cada frasco ampula inyectando lentamente 29 mL (para un frasco ampula de 60 mg) de Agua Estéril para inyección, a través del tapón y dirigiendo la solución HACIA LA PARED INTERIOR DEL FRASCO ÁMPULA para minimizar la formación de espuma. No reconstituir Kyprolis con solución salina normal. No hay datos que respalden el uso de dispositivos de transferencia de sistema cerrado con Kyprolis.



KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO



4. Gire y/o invierta suavemente el frasco ampula despacio por cerca de 1 minuto, o hasta la disolución completa. **NO AGITE** para evitar generar espuma. Si se ve espuma, permita que la solución se asiente en el frasco ampula hasta que la espuma desaparezca (aproximadamente 5 minutos) y la solución este clara.
5. Inspeccione visualmente para detección de partículas o cualquier cambio de color previo a la administración. El producto reconstituido debe ser una solución clara e incolora, y no debe administrarse si se observa cualquier cambio de coloración o partículas.
6. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el frasco ampula. **NO saque las porciones no utilizadas del frasco ampula. NO administre más de una dosis del frasco ampula.**
7. Administre Kyprolis directamente por infusión intravenosa o en una bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL con **Dextrosa al 5% Inyectable**. No debe ser administrado como bolo intravenoso.
8. Cuando se administre en una bolsa intravenosa, utilice una aguja de calibre 21 o mayor (aguja con diámetro externo de 0.8 mm o menor) para retirar del frasco ampula la dosis calculada y diluya en una bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL con **Dextrosa al 5% Inyectable**, (con base en la dosis total calculada y el tiempo de infusión). No diluya Kyprolis con solución salina normal.
9. Purgue la vía de administración intravenosa con solución salina normal o con dextrosa al 5%, inmediatamente antes y después de la administración de Kyprolis.
10. No mezcle Kyprolis ni lo administre como una infusión con otros medicamentos.

Las estabildades de Kyprolis reconstituido bajo varias temperaturas y condiciones del contenedor se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19: Estabilidad de Kyprolis Reconstituido

Condiciones de Almacenaje de Kyprolis Reconstituido	Estabilidad* por Contenedor		
	Vial	Jeringa	Bolsa Intravenosa (D5W ^b)
Refrigerado (2°C a 8°C)	24 horas	24 horas	24 horas
Temperatura Ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas	4 horas

* Tiempo total desde la reconstitución a la administración no debe exceder 24 horas.

^b 5% Dextrosa Inyectable

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Posterior a una dosis de 200 mg de Kyprolis administrada por error, se ha reportado inicio agudo de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia, y linfopenia.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

Se desconoce el antídoto específico para la sobredosificación con carfilzomib. En caso de sobredosificación, monitorizar a los pacientes por reacciones adversas y proporcionar tratamiento de apoyo según sea necesario.

PRESENTACIÓN

Para inyección: 60 mg en forma de polvo liofilizado en un frasco ampula de una sola dosis para reconstitución.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Kyprolis

Los frascos ampula no abiertos deberán mantenerse en refrigeración (2°C a 8°C). Conserve el frasco ampula en su caja para protegerlo de la luz.

Solución reconstituida

El tiempo transcurrido desde la reconstitución a la administración no debe exceder 24 horas. Almacene la solución reconstituida en el frasco ampula, jeringa o bolsa de infusión en refrigeración (2°C a 8°C) hasta por 24 horas o a temperatura ambiente (15°C a 30°C) durante un máximo de 4 horas.

Los frascos ampula de Kyprolis no contienen conservadores antimicrobianos y están destinados a un solo uso. Se deben observar las medidas asépticas apropiadas.

Cualquier producto no usado o material de desperdicio deberá ser desechado de acuerdo con los requerimientos o normas locales.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Este medicamento deberá ser prescrito por médicos especialistas en oncología y hematología.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

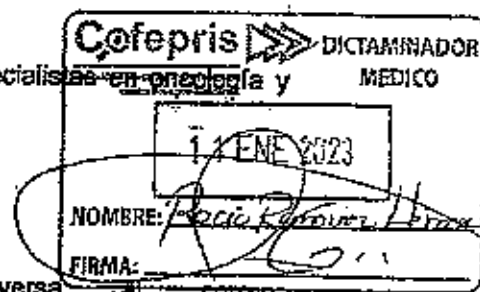
Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo y lactancia.

No se administre a menores de 18 años.

Literatura exclusiva para el médico.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o farmacovigilancia@amgen.com



NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Medicamento Huérfano en México:

Amgen Inc.,

One Amgen Center Drive,

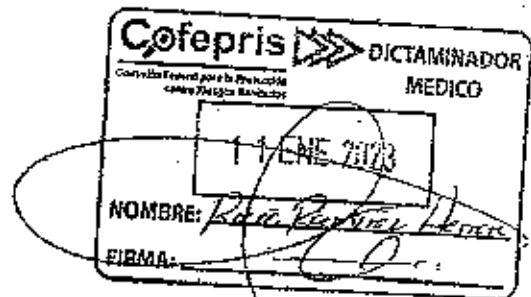
Thousand Oaks, CA 91320-1789, USA

KYPROLIS®
INSTRUCTIVO PARA EL MÉDICO

7-19

Representante Legal:
Amgen México S.A. de C.V.
Carretera Lago de Guadalupe Km 27.5, Nave 4,
Lote 2 - C1, C2, C31, Col. San Pedro Barrientos,
C.P. 54010, Tlalnépantla de Baz, México, México.

®Marca Registrada.



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Kyprolis®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Carfilzomib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Kyprolis es un polvo liofilizado blanco a blanquecino estéril para solución para inyección/mediante infusión.

El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Carfilzomib	60 mg
Excipiente	cbp.

4. INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario

Kyprolis está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia en combinación con:

- lenalidomida y dexametasona; o
- dexametasona; o
- daratumumab y dexametasona.

Kyprolis está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario, y que hayan recibido una o más líneas de terapia.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacocinética:

Carfilzomib a dosis entre 20 mg/m² y 70 mg/m² administrados en pacientes con mieloma múltiple mediante infusión de 30 minutos, dio lugar a aumentos en las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y el área bajo la curva con tiempo hasta el infinito (ABC_{0 a INF}) dependientes de la dosis. También se observó un aumento dependiente de la dosis en C_{max} y ABC_{0 a INF} entre dosis de carfilzomib de 20 mg/m² y 56 mg/m² mediante infusión de 2 a 10 minutos en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Una infusión de 30 minutos dio como resultado una ABC_{0 a INF} similar, pero con una C_{max} de 2 a 3 veces más baja que la observada mediante infusión de 2 a 10 minutos con la misma dosis. No hubo evidencia de acumulación de carfilzomib después de la administración repetida de 70 mg/m² de carfilzomib mediante infusión semanal de



ANEXOS
REVISIÓN DE CONTRATOS

Kyprolls® (carfilzomib)

30 minutos o 15 mg/m² y 20 mg/m² mediante infusión de 2 a 10 minutos dos veces por semana.

La Tabla 1 muestra la media estimada del promedio del área bajo la curva diaria en el primer ciclo ($ABC_{C1, avg}$), el promedio del área bajo la curva diaria en estado estable (ABC_{ss}) y la C_{max} en la dosis más alta en el primer ciclo ($C_{max, c1}$) para los diferentes regímenes de dosificación.

Tabla 1: Parámetros de exposición a carfilzomib para diferentes regímenes de dosificación

Parámetros estimados (%CV)	20/27 mg/m ² dos veces a la semana con infusión de 2 a 10-minutos	20/56 mg/m ² dos veces a la semana con infusión de 30-minutos	20/70 mg/m ² una vez a la semana con infusión de 30-minutos
ABC _{C1, avg} (ng•hr/mL)	95 (40)	170 (35)	114 (36)
ABC _{as} (ng•hr/mL)	111 (34)	228 (28)	150 (35)
C _{max-C1} (ng/mL)	1282 (17)	1166 (29)	1595 (36)

CV = coeficiente de variación

Distribución

El volumen de distribución promedio en estado estable de una dosis de carfilzomib de 20 mg/m² fue de 28 L. Carfilzomib se une en un 97% a las proteínas plasmáticas humanas en el rango de concentraciones de 0.4 micromolar a 4 micromolar *in vitro*.

Eliminación

Carfilzomib tiene una vida media de ≤ 1 hora en el Día 1 del Ciclo 1 después de las dosis intravenosas ≥ 15 mg/m². La vida media fue similar cuando se administró mediante una infusión de 30 minutos o una infusión de 2 a 10 minutos. El aclaramiento sistémico osciló entre 151 L/hora y 263 L/hora.

Metabolismo

El carfilzomib se metaboliza rápidamente por la escisión de la peptidasa y la hidrólisis del epóxido fueron las principales vías del metabolismo. Los mecanismos mediados por el citocromo P450 (CYP) contribuyeron con un papel menor en el metabolismo general de carfilzomib.

Excreción

Aproximadamente el 25% de la dosis administrada de carfilzomib se excreta en la orina como metabolitos en 24 horas. La excreción urinaria y fecal del compuesto original fue insignificante (0.3% de la dosis total).

Poblaciones Específicas

Edad (35 a 89 años), sexo, raza u origen étnico (80% blancos, 11% negros, 6% asiáticos, 3% hispanos) e insuficiencia renal leve a grave (depuración de creatinina de 15 mL/min a 89 mL/min) no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de carfilzomib.

Pacientes con insuficiencia hepática

En comparación con los pacientes con función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total 1 a 1.5 x ULN y cualquier AST o bilirrubina total $\leq$ ULN y AST $>$ ULN) e insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ 1.5 a 3 x ULN y cualquier AST) tenían un ABC de carfilzomib aproximadamente 50% más alto. La farmacocinética de carfilzomib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $>$ 3 x ULN y cualquier AST).

Pacientes con insuficiencia renal

En relación con los pacientes con función renal normal, los pacientes con ESRD (pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, ESRD por sus siglas en inglés) en hemodiálisis mostraron un ABC de carfilzomib 33% mayor. Dado que las concentraciones de Kyprolis en hemodiálisis no se ha estudiado, el medicamento debe administrarse después del procedimiento de hemodiálisis.

Estudios de interacción con medicamentosEstudios clínicosEfecto de carfilzomib sobre la sensibilidad del sustrato CYP3A

La farmacocinética de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) no se vio afectada por la administración concomitante de carfilzomib.

Estudios in vitroEfecto de carfilzomib en las enzimas del citocromo P450 (CYP)

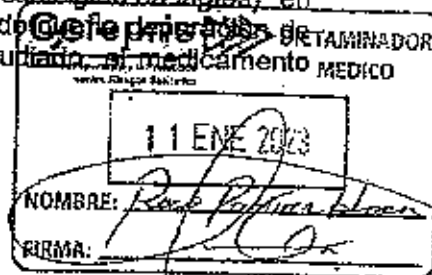
Carfilzomib mostró una inhibición directa y dependiente del tiempo de CYP3A pero no indujo CYP1A2 y CYP3A4 *in vitro*.

Efecto de los Transportadores sobre Carfilzomib

Carfilzomib es un sustrato de P-glicoproteína (P-gp) *in vitro*.

Efecto de Carfilzomib sobre los Transportadores

Carfilzomib inhibe la P-gp *in vitro*. Sin embargo, dado que Kyprolis se administra por vía intravenosa y se metaboliza ampliamente, es poco probable que la farmacocinética de Kyprolis se vea afectada por los inhibidores o inductores de la P-gp.



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Mecanismo de Acción

Carfilzomib es una epoxicatona tetrapeptídica inhibidora del proteosoma que se une irreversiblemente a la región N-terminal de los residuos de treonina en los sitios activos del proteosoma 20S, el cual es la partícula proteolítica central del proteosoma 26S. Carfilzomib mostró actividades antiproliferativas y proapoptóticas ~~in vitro~~ en células de tumores sólidos y hematológicos. En animales, carfilzomib ~~inhibió la actividad~~ proteosomal en sangre y tejidos y retrasó el crecimiento tumoral en modelos de mieloma múltiple, de tumores hematológicos y de tumores sólidos.

Farmacodinamia:

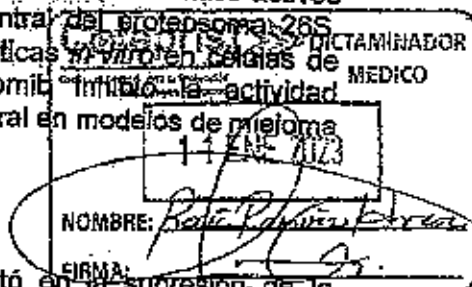
La administración de carfilzomib por vía intravenosa resultó en la supresión de la actividad tipo quimotripsina (CT-L por sus siglas en inglés) del proteosoma medida en la sangre 1 hora después de la primera dosis. Dosis de carfilzomib ≥ 15 mg/m² con o sin lenalidomida y dexametasona indujeron una inhibición $\geq 80\%$ de la actividad CT-L del proteosoma. Asimismo, la administración de carfilzomib a 20 mg/m² intravenosamente como agente único, resultó en la inhibición media de las subunidades del proteosoma polipéptido de baja masa molecular 2 (LMP2) y complejo de tipo multicatalítico endopeptidasa 1 (MECL1) en un rango de 26% al 32% y de 41% al 49%, respectivamente. La inhibición del proteosoma se mantuvo durante ≥ 48 horas posteriores a la primera dosis de carfilzomib por cada semana de dosificación.

Estudios clínicos:**En Combinación con Lenalidomida y Dexametasona para Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario****ASPIRE**

ASPIRE fue un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, el cual evaluó la combinación de Kyprolis con lenalidomida y dexametasona (KRd) versus lenalidomida y dexametasona solos (Rd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido 1 a 3 líneas de terapia (Una línea de terapia es un curso planeado de tratamiento [incluyendo inducción secuencial, trasplante, consolidación y/o mantenimiento] sin una interrupción por falta de eficacia, tal como recaída o enfermedad progresiva). Los pacientes que presentaron lo siguiente, fueron excluidos del estudio: refractarios a bortezomib en el régimen más reciente, refractarios a lenalidomida y dexametasona en el régimen más reciente, que no respondieron a ningún régimen previo, depuración de creatinina < 50 mL/min, ALT/AST $> 3.5 \times$ ULN y bilirrubina $> 2 \times$ ULN, insuficiencia cardíaca congestiva de Clases III a IV conforme a la New York Heart Association, o infarto al miocardio en el lapso de los últimos 4 meses.

En el brazo KRd, se evaluó Kyprolis en una dosis de arranque de 20 mg/m², la cual fue aumentada a 27 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8 en adelante. Se administró Kyprolis mediante una infusión de 10 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días del Ciclo 1 al 12. Solo se dosificó Kyprolis en los Días 1, 2, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días a partir del Ciclo 13 y hasta el 18.

Se administró Dexametasona 40 mg oral o intravenosamente en los Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. Se dieron oralmente 25 mg de lenalidomida en los Días 1 a 21 de cada



Kyprolis® (carfilzomib)

ciclo de 28 días. El brazo de tratamiento Rd tuvo el mismo régimen para lenalidomida y dexametasona que el brazo de tratamiento KRd. Se administró Kyprolis por un máximo de 18 ciclos a menos que se hubiera interrumpido de forma temprana por progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La administración de lenalidomida y dexametasona pudo continuar hasta progresión o toxicidad inaceptable. Para ambos brazos se requirió el uso concurrente de tromboprolifaxis y un inhibidor de bomba de protones, mientras que se requirió profilaxis antiviral para el brazo KRd.

Los 792 pacientes en ASPIRE fueron aleatorizados 1:1 al brazo KRd o Rd. Las características demográficas y basales estuvieron bien balanceadas entre los dos brazos (ver Tabla 2). Sólo 53% de los pacientes tuvieron pruebas para mutaciones genéticas; se identificó una mutación genética de alto riesgo en 12% de los pacientes en el brazo KRd y en 13% en el brazo Rd.

Tabla 2: Características Demográficas y Basales en ASPIRE

Características	KRd (N = 396)	Rd (N = 396)
Edad, Mediana, Años (mínimo, máximo)	64 (38, 87)	65 (31, 91)
Edad ≥ 75 Años, n (%)	43 (11)	53 (13)
Hombres, n (%)	215 (54)	232 (58)
Razas, n (%)		
Blanca	377 (95)	377 (95)
Negra	12 (3)	11 (3)
Otra o No Reportado	7 (2)	8 (2)
Número de Regímenes Previos, n(%)		
1	184 (46)	157 (40)
2	120 (30)	139 (35)
3ª	92 (23)	100 (25)
Trasplante Previo	217 (55)	229 (58)
Estado de Desempeño ECOG		
0	165 (42)	175 (44)
1	191 (48)	186 (47)
2	40 (10)	35 (9)
Etapa /SS en Línea Basal del Estudio, n (%)		
I	167 (42)	154 (39)
II	148 (37)	153 (39)
III	73 (18)	82 (21)
Desconocido	8 (2)	7 (2)
Depuración de creatinina mL/min, Mediana (mínimo, máximo)	79 (39, 212)	79 (30, 208)
30 a < 50, n (%)	19 (5)	32 (8)
50 a < 80, n (%)	185 (47)	170 (43)
Refractario a la Última Terapia, n (%)	110 (28)	119 (30)

COPIA
11 ENE 2023
NOMBRE: *[Firma]*
FIRMA: *[Firma]*
DICTAMINADOR
MEDICO

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Kyprolis® (carfilzomib)

Características	KRd (N = 396)	Rd (N = 396)
Refractario en Cualquier Momento a, n (%)		
Bortezomib	60 (15)	58 (15)
Lenalidomida	29 (7)	28 (7)
Bortezomib + agente inmunomodulador	24 (6)	27 (7)

ECOG = Grupo Oncológico Cooperativo del Este;
IgG = inmunoglobulina G; ISS = Sistema Internacional de Estadificación; KRd = Kyprolis,
lenalidomida, y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona

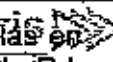
a Incluyendo 2 pacientes con 4 regímenes previos.

Los pacientes en el brazo KRd demostraron mejora en la supervivencia libre de progresión (PFS por sus siglas en inglés) comparado con aquellos en el brazo Rd (HR = 0.69, con valor P bilateral = 0.0001) según lo determinado usando los criterios de respuesta del Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma (IMWG)/Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula (EBMT) por parte de un Comité de Revisión Independiente (IRC). La mediana de PFS fue 26.3 meses en el brazo KRd versus 17.6 meses en el brazo Rd (ver Tabla 3 y Figura 1).

Se realizó un análisis preestablecido de la supervivencia global (OS por sus siglas en inglés) después de 246 muertes en el brazo de KRd y 287 muertes en el brazo de Rd. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 67 meses. Se observó una ventaja estadísticamente significativa en la OS en pacientes del brazo de KRd en comparación con los pacientes del brazo de Rd (ver Tabla 3 y Figura 2).

Tabla 3: Resultados de Eficacia en ASPIRE^a

	Terapia de Combinación	
	KRd (N = 396)	Rd (N = 396)
PFS ^b		
Mediana ^c , Meses (IC 95%)	26.3 (23.3, 30.5)	17.6 (15.0, 20.6)
HR (IC 95%) ^d	0.69 (0.57, 0.83)	
Valor P (bilateral) ^e	0.0001	
OS		
Mediana ^c , Meses (IC 95%)	48.3 (42.4, 52.8)	40.4 (33.6, 44.4)
HR (IC 95%) ^d	0.79 (0.67, 0.95)	
Valor P (bilateral) ^e	0.0091	
Respuesta Global ^b		
N con respuesta	345	264
ORR (%) (IC 95%) ^f	87 (83, 90)	67 (62, 71)
Valor P (bilateral) ^g	< 0.0001	

Kyprolis®  **DICTAMINADOR MEDICO**

NOMBRE: Rodrigo Riquelme

FIRMA: [Firma]

	Terapia de Combinación	
	KRd (N = 396)	Rd (N = 396)
PFS ^b		
Mediana ^a , Meses (IC 95%)	26.3 (23.3, 30.5)	17.6 (15.0, 20.6)
Categoría de Respuesta, n (%)		
sCR	56 (14)	17 (4)
CR	70 (18)	20 (5)
VGPR	151 (38)	123 (31)
PR	68 (17)	104 (26)

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; KRd = Kyprolis, lenalidomida, y dexametasona; ORR = Tasa de respuesta global; PFS = supervivencia libre de progresión; Rd = lenalidomida y dexametasona; sCR = CR estricta; VGPR = muy buena respuesta parcial.

^a Los pacientes elegibles tuvieron 1 a 3 líneas de terapia previas.

^b Acorde a lo determinado por el Comité de Revisión Independiente.

^c Basado en estimados de Kaplan-Meier.

^d Basado en modelo estratificado de Cox.

^e El valor P fue derivado usando prueba estratificada log-rank.

^f Intervalo de confianza exacto.

^g El valor P fue derivado usando la prueba Cochran Mantel Haenszel.

IC Coropris DICTAMINADOR MEDICO

Coordinador Federal para la Protección contra Abuso de Medicamentos

11/ENE/2011

NOMBRE: Rafael Rodríguez Hernández

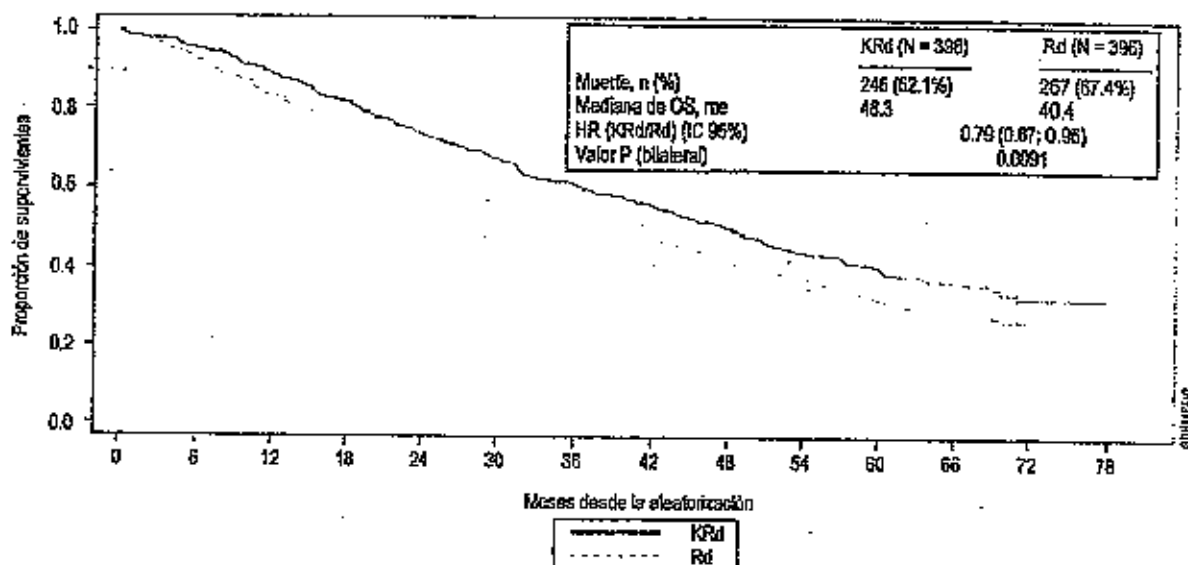
FIRMA: [Firma]

La mediana de duración de respuesta (DOR por sus siglas en inglés) fue de 28.6 meses (IC 95%: 24.9, 31.3) para los 345 pacientes que alcanzaron una respuesta en el brazo KRd y 21.2 meses (IC 95%: 16.7, 25.8) para los 264 pacientes que alcanzaron una respuesta en el brazo Rd. La mediana de tiempo para respuesta fue 1 mes (rango de 1 a 14 meses) en el brazo KRd y 1 mes (rango 1 a 16 meses) en el brazo Rd.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

223300E4870242

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión en ASPIRE



Número de sujetos en riesgo:

KRd	388	368	343	316	282	259	232	211	190	166	149	88	22	0
Rd	396	358	313	281	243	220	199	176	149	133	113	69	20	3

IC = Intervalo de confianza; EBMT = Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula Ósea; HR = Índice de riesgo; IMWG = Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma; KRd = Kyprolis, lenalidomida, y dexametasona; mo = meses; PFS = supervivencia libre de progresión; Rd = brazo de lenalidomida y dexametasona

Nota: La respuesta y los resultados de PD fueron determinados usando los criterios de respuesta objetiva estándar IMWG/EBMT.

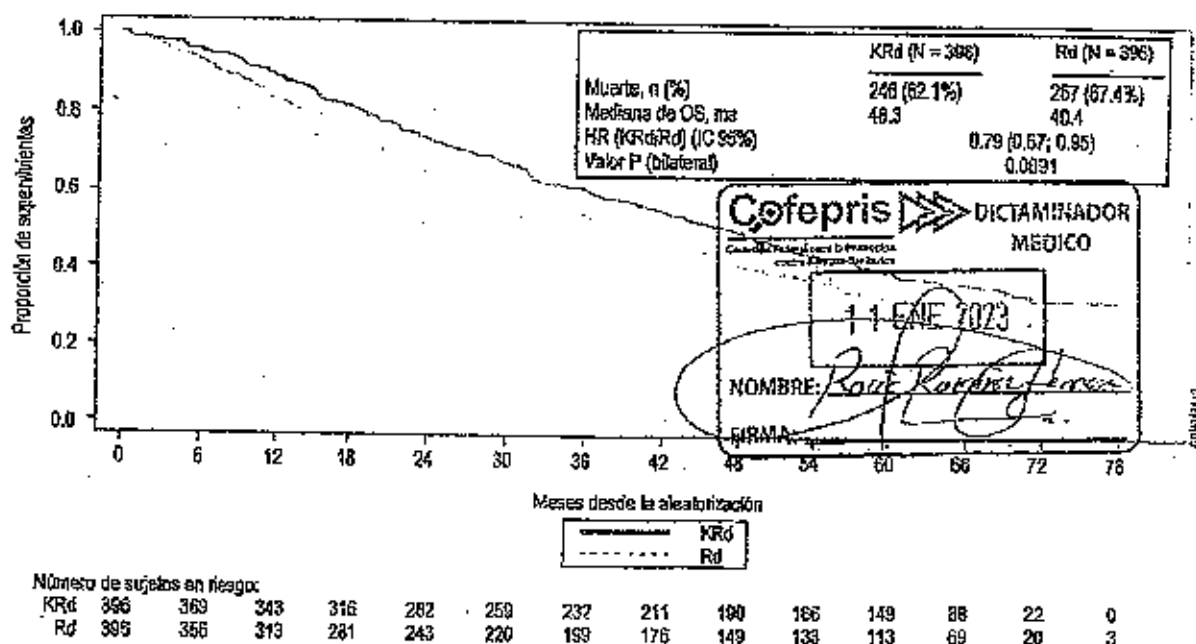
Cofepris  **DICTAMINADOR**
 Comisión Federal para la Protección
 contra Riesgos Sanitarios
MEDICO

11 ENE 2023

NOMBRE: Rafael Romero Estrada

FIRMA: [Signature]

Figura 2: Curva Kaplan-Meier de Supervivencia Global en ASPIRE



IC = intervalo de confianza; HR = índice de riesgo; KRd = Kyprolis, lenalidomida, y dexametasona; me = mes; OS = supervivencia global; Rd = brazo de lenalidomida y dexametasona

En Combinación con Dexametasona para Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario

La eficacia de Kyprolis en combinación con dexametasona fue evaluada en dos estudios abiertos, aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.).

ENDEAVOR

ENDEAVOR fue un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kyprolis y dexametasona (Kd) versus bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido 1 a 3 líneas de terapia. Un total de 929 pacientes fueron enrolados y aleatorizados (464 en el brazo Kd; 465 en el brazo Vd). La aleatorización fue estratificada por terapia previa de inhibidor de proteosoma (sí versus no), líneas de terapia previas (1 versus 2 ó 3), etapa vigente del Sistema Internacional de Estadificación (1 versus 2 ó 3) y vía planeada de administración de bortezomib. Los pacientes fueron excluidos si tuvieron menos de una respuesta parcial PR a todos los regímenes previos; depuración de creatinina < 15 mL/min; transaminasas hepáticas $\geq 3 \times \text{ULN}$; o fracción de eyección ventricular izquierda < 40% u otra condición cardíaca significativa.

Este estudio evaluó Kyprolis en una dosis de arranque de 20 mg/m², la cual se incrementó a 56 mg/m² en el Ciclo 1, del Día 8 en adelante. Kyprolis fue administrado dos veces semanalmente mediante una infusión de 30 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Se administró dexametasona 20 mg oral e intravenoso en

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de cada ciclo. En el brazo Vd, se dosificó bortezomib a 1.3 mg/m² intravenoso y subcutáneo en los Días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días, y se administró dexametasona 20 mg oral o intravenoso en los Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo. El uso concurrente de tromboprolifaxis fue opcional, y se requirió profilaxis con un agente antiviral y un inhibidor de bomba de protones. De los 465 pacientes en el brazo Vd, 381 recibieron bortezomib subcutáneo. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las características demográficas y basales están resumidas en la Tabla 3.

Tabla 4: Características Demográficas y Basales en ENDEAVOR

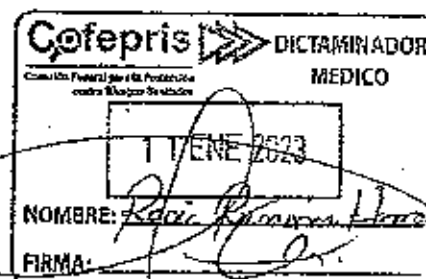
Características	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)
Edad, Años		
Mediana (min, max)	65 (35, 89)	65 (30, 88)
< 65, n (%)	223 (48)	210 (45)
65 a 74, n (%)	164 (35)	189 (41)
≥ 75, n (%)	77 (17)	66 (14)
Género, n (%)		
Femenino	224 (48)	236 (51)
Masculino	240 (52)	229 (49)
Raza, n (%)		
Blanca	353 (76)	361 (78)
Negra	7 (2)	9 (2)
Asiática	56 (12)	57 (12)
Otra o No Reportado	48 (10)	38 (8)
Estado de Desempeño ECOG, n (%)		
0	221 (48)	232 (50)
1	210 (45)	203 (44)
2	33 (7)	30 (6)
Depuración de Creatinina (mL/min)		
Mediana (mínimo, máximo)	73 (14, 185)	72 (12, 208)
< 30, n (%)	28 (6)	28 (6)
30 a < 50, n (%)	57 (12)	71 (15)
50 a < 80, n (%)	186 (40)	177 (38)
≥ 80, n (%)	193 (42)	189 (41)
RIS, n (%)		
Riesgo alto	97 (21)	113 (24)
Riesgo estándar	284 (61)	291 (63)
Riesgo desconocido	83 (18)	61 (13)
Etapas ISS en Línea Basal del Estudio, n (%)		
ISS I	219 (47)	212 (46)
ISS II	138 (30)	153 (33)
ISS III	107 (23)	100 (22)

Características	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)
Número de Regímenes Previos		
1	232 (50)	231 (50)
2	158 (34)	144 (31)
3	74 (16)	88 (19)
4	0 (0)	2 (0.4)
Terapias Previas, n (%)	464 (100)	465 (100)
Bortezomib	250 (54)	252 (54)
Trasplante por Mieloma Múltiple	266 (57)	272 (59)
Talidomida	212 (46)	249 (54)
Lenalidomida	177 (38)	178 (38)
Bortezomib + agente inmunomodulador	159 (34)	168 (36)
Refractario a la última terapia previa, n (%) ^a	184 (40)	189 (41)

ECOG = Grupo Oncológico Cooperativo del Este; FISH = Hibridación fluorescente in situ; ISS = Sistema Internacional de Estadificación; Kd = Kyprolis y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona

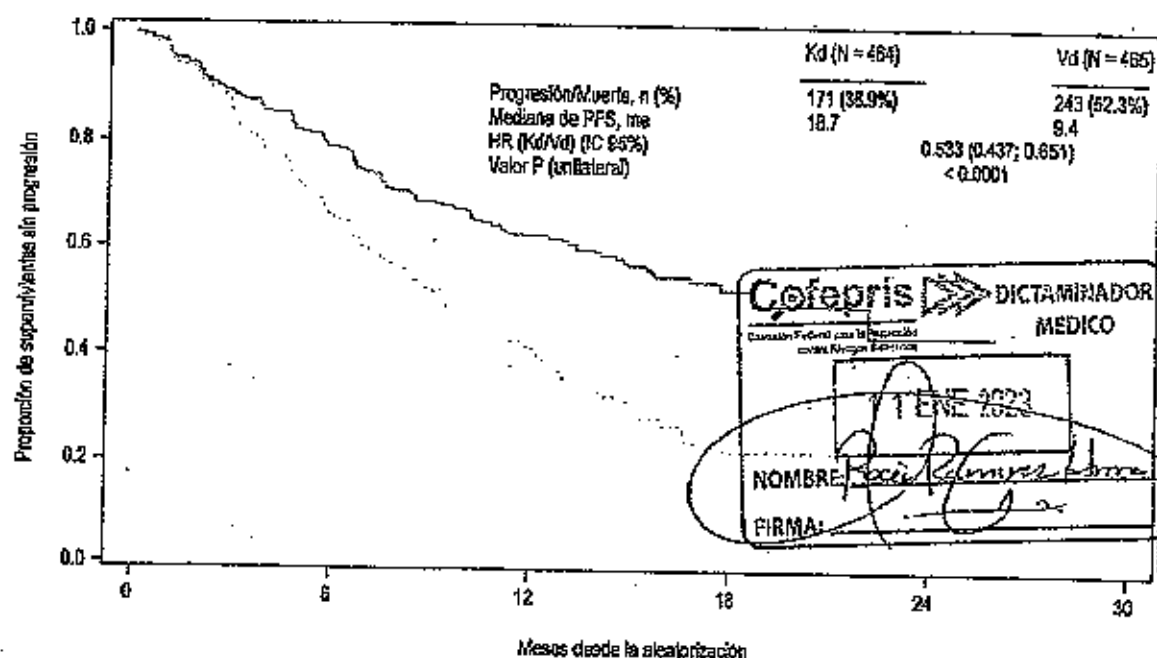
^a Refractario = enfermedad que no alcanza una respuesta mínima o mejor, que progresa durante la terapia o que progresa en un lapso de 60 días después de completar la terapia.

La eficacia de Kyprolis fue evaluada mediante PFS acorde a lo determinado por un IRC usando los criterios de respuesta IMWG. El estudio mostró una mediana de PFS de 18.7 meses en el brazo Kd versus 9.4 meses en el brazo Vd (ver Tabla 5 y Figura 3).



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Figura 3: Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión en ENDEAVOR



Número de sujetos en riesgo:

	0	6	12	18	24	30
Kd	484	331	144	41	4	0
Vd	465	252	81	12	1	0

IC = intervalo de confianza; HR = índice de riesgo; Kd = Kyprolis y dexametasona; PFS = supervivencia libre de progresión; Vd = bortezomib y dexametasona

Otros criterios de valoración incluyeron la OS y la tasa de respuesta global (ORR por sus siglas en inglés).

Se realizó un análisis de la OS pre-planificado después de 189 muertes en el brazo de Kd y 209 muertes en el brazo de Vd. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 37 meses. Se observó una OS significativamente más prolongada en los pacientes del brazo de Kd en comparación con los pacientes en el brazo de Vd (HR = 0.79; IC del 95%: 0.65, 0.96; valor P = 0.01). Los resultados se proporcionan en la Tabla 5 y la Figura 4.

Tabla 5: Resumen de Resultados Clave en ENDEAVOR (Población con Intención de Tratar)^a

	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)
PFS^b		
Número de eventos (%)	171 (37)	243 (52)
Mediana ^c , Meses (IC 95%)	18.7 (15.8, NE)	9.4 (8.4, 10.4)
HR (Kd/Vd) (IC 95%) ^d	0.53 (0.44, 0.65)	
Valor P (unilateral) ^e	< 0.0001	
Supervivencia Global		
Número de muertes (%)	189 (41)	209 (45)
Mediana ^c , Meses (IC 95%)	47.8 (42.5, NE)	40.0 (32.6, 42.3)
HR (Kd/Vd) (IC 95%) ^d	0.79 (0.65, 0.96)	
Valor P (unilateral) ^e	0.01	
Respuesta General^b		
N con Respuesta	357	291
ORR (%) (IC 95%) ^f	77 (73, 81)	63 (58, 67)
Valor P (unilateral) ^g	< 0.0001	
Categoría de Respuesta, n (%)		
sCR	8 (2)	9 (2)
CR	50 (11)	20 (4)
VGPR	194 (42)	104 (22)
PR ^h	105 (23)	158 (34)

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; HR = índice de riesgo; Kd = Kyprolis y dexametasona; ORR = Tasa de respuesta global; PFS = supervivencia libre de progresión; PR = respuesta parcial; sCR = CR estricta; Vd = bortezomib y dexametasona; VGPR = muy buena respuesta parcial; NE = no estimable

^a Los pacientes elegibles tuvieron 1 a 3 líneas de terapia previas.

^b PFS y ORR fueron determinados por parte de un Comité de Revisión Independiente.

^c En base a estimados Kaplan-Meier.

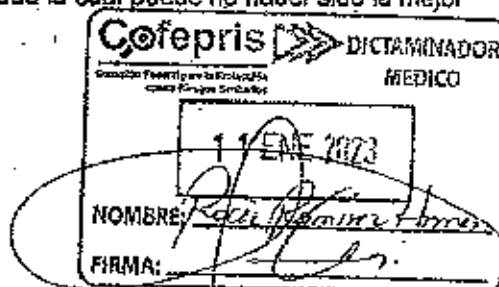
^d En base a un modelo estratificado de Cox.

^e El valor P fue derivado usando una prueba estratificada log-rank.

^f Intervalo de confianza exacto.

^g El valor P fue derivado usando la prueba de Cochran Mantel Haenszel.

^h Incluye un paciente en cada brazo con una PR confirmada la cual puede no haber sido la mejor respuesta.

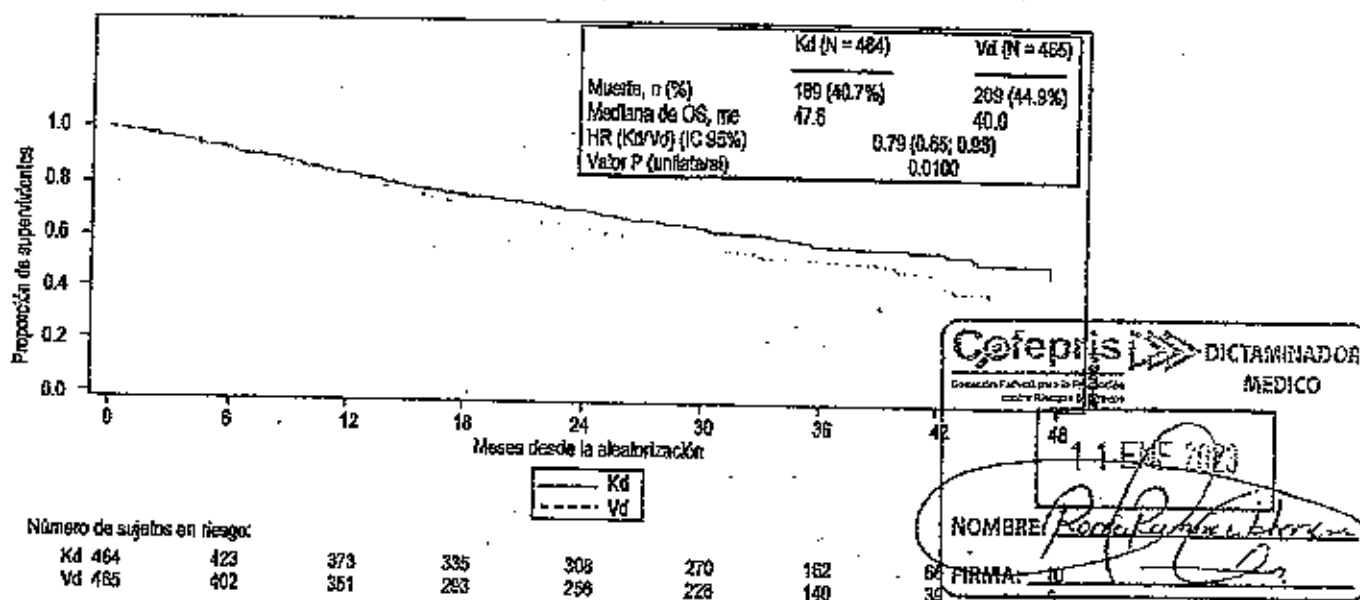


22330061470242

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Figura 4: Gráfica de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global en ENDEAVOR



IC = Intervalo de confianza; HR = índice de riesgo; Kd = Kyprolis y dexametasona; me = mes; OS = supervivencia global; Vd = bortezomib y dexametasona

La mediana de DOR en sujetos que alcanzan PR o mejor, fue 21.3 meses (IC 95%; 21.3, no estimable) en el brazo Kd y 10.4 meses (IC 95%; 9.3; 13.8) en el brazo Vd. La mediana de tiempo para respuesta fue 1 mes (rango < 1 a 8 meses) en ambos brazos.

A.R.R.O.W.

A.R.R.O.W. fue un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, de superioridad de Kyprolis y dexametasona (Kd) una vez por semana (20/70 mg/m²) versus Kd dos veces por semana (20/27 mg/m²) en pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario que habían recibido 2 a 3 líneas previas de terapia. Los pacientes se excluyeron si tenían menos de PR (*remisión parcial, por sus siglas en inglés*) en al menos una línea previa; depuración de creatinina <30 mL/min; transaminasas hepáticas ≥ 3 × ULN; o fracción de eyección del ventrículo izquierdo <40% u otras afecciones cardíacas significativas. Un total de 478 pacientes fueron reclutados y aleatorizados (240 en el brazo de 20/70 mg/m²; 238 en el brazo de 20/27 mg/m²). La aleatorización se estratificó en estadios por el actual Sistema Internacional de clasificación de estadios (estadio 1 versus estadios 2 ó 3), refractaria al tratamiento con bortezomib (sí versus no) y edad (<65 versus ≥ 65 años).

El brazo 1 de este estudio evaluó Kyprolis a una dosis inicial de 20 mg/m², que se incrementó a 70 mg/m² en el Ciclo 1, desde el día 8 en adelante. En el brazo 1 Kyprolis se administró una vez a la semana mediante una infusión de 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. El brazo 2 de este estudio evaluó Kyprolis a una dosis inicial de 20 mg/m², que se incrementó a 27 mg/m² en el Ciclo 1, desde el día 8 en adelante. En el brazo 2 Kyprolis se administró dos veces por semana mediante una infusión de 10 minutos en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. En ambos regímenes, se administraron 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa en los días 1, 8, 15 para todos los ciclos y en el día 22 para los ciclos 1 a 9 solamente. El uso

simultáneo de tromboprolifaxis fue opcional, se recomendó la profilaxis con un agente antiviral y se requirió la profilaxis con un inhibidor de la bomba de protones. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Las características demográficas y basales se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6: Demografía y características basales en A.R.R.O.W.

Características		Kd 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 240)	Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 238)
Edad, Años			
Mediana (min, max)		66 (39, 85)	66 (35, 83)
< 65, n (%)		104 (43.3)	104 (43.7)
65 a 74, n (%)		90 (37.5)	102 (42.9)
≥ 75, n (%)		46 (19.2)	32 (13.4)
Género, n (%)			
Femenino		108 (45.0)	110 (46.2)
Masculino		132 (55.0)	128 (53.8)
Raza, n (%)			
Blanca		200 (83.3)	202 (84.9)
Negra		3 (1.3)	2 (0.8)
Asiática		30 (12.5)	15 (6.3)
Otras o no reportada		7 (3.0)	19 (8.0)
Estado de Desempeño ECOG, n (%)			
0		118 (49.2)	118 (49.6)
1		121 (50.4)	120 (50.4)
2		1 (0.4)	0 (0.0)
Depuración de creatinina (mL/min)			
Mediana (min, max)		70.80 (27.6, 211.8)	73.20 (28.8, 181.2)
< 30, n (%)		2 (0.8)	1 (0.4)
30 a < 50, n (%)		48 (20.0)	34 (14.3)
50 a < 80, n (%)		91 (37.9)	111 (46.6)
≥ 80, n (%)		99 (41.3)	91 (38.2)

Características	Kd 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 240)	Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 238)
FISH, n (%)		
Riesgo alto	34 (14.2)	47 (19.7)
Riesgo estándar	47 (19.6)	53 (22.3)
Riesgo desconocido	159 (66.3)	138 (58.0)
Etapas ISS al basal, n (%)		
ISS I	94 (39.2)	99 (41.6)
ISS II	80 (33.3)	81 (34.0)
ISS III	63 (26.3)	54 (22.7)
Número de regímenes previos		
2	116 (48.3)	125 (52.5)
3	124 (51.7)	112 (47.1)
> 3	0 (0.0)	1 (0.4)
Terapias previas, n (%)		
Bortezomib	236 (98.3)	237 (99.6)
Transplante	146 (60.8)	157 (66.0)
Talidomida	118 (49.6)	119 (50.0)
Lenalidomida	207 (86.3)	194 (81.5)

ECOG = Grupo Oncológico Cooperativo del Este; FISH = Hibridación *in situ* fluorescente; ISS = Sistema Internacional de Estadificación; Kd = Kyprolis y dexametasona

La eficacia de Kyprolis se evaluó por la PFS utilizando los criterios de respuesta del IMWG. Los resultados de eficacia se proporcionan en la Tabla 9.

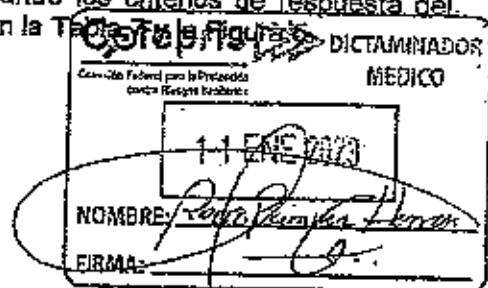
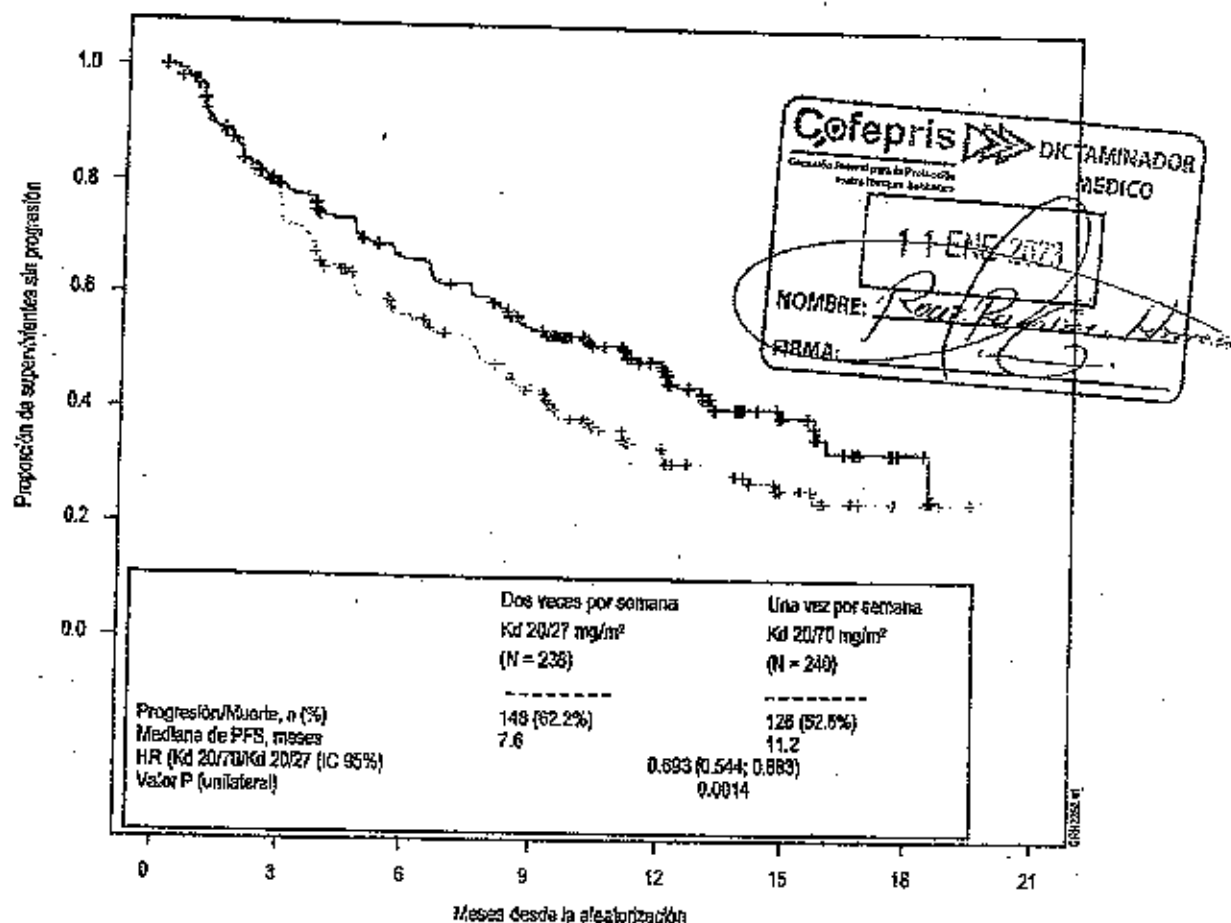


Figura 5: Gráfico de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión en A.R.R.O.W.



Número de sujetos en riesgo:

	Kd 20/27					Kd 20/70			
Kd 20/27	238	164	119	86	41	15	4	0	0
Kd 20/70	240	178	145	114	69	24	5	0	0

IC = intervalo de confianza; HR = Índice de riesgo; Kd = Kyprolis y dexametasona;
PFS = supervivencia libre de progresión;

Tabla 7: Resumen de los resultados clave en A.R.R.O.W. (Población ITT)

	Kd 20/70 mg/m ² Una vez por semana (N = 240)	Kd 20/27 mg/m ² Dos veces por semana (N = 238)
PFS		
Número de eventos, n (%)	126 (52.5)	148 (62.2)
Mediana, Meses (IC 95%)	11.2 (8.6, 13.0)	7.6 (5.8, 9.2)

	Kd 20/70 mg/m ² Una vez por semana (N = 240)	Kd 20/27 mg/m ² Dos veces por semana (N = 238)
HR (IC 95%)	0.69 (0.54, 0.88)	
Valor-p (unilateral)	0.0014	
Respuesta global ^a		
N con Respuesta	151	97
ORR (%) (IC 95%)	62.9 (56.5, 69.0)	40.8 (34.5, 47.3)
Valor-p (unilateral)	< 0.0001	
Categoría de respuesta, n (%)		
sCR	4 (1.7)	0 (0.0)
CR	13 (5.4)	4 (1.7)
VGPR	65 (27.1)	28 (11.8)
PR	69 (28.8)	65 (27.3)

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; HR = índice de riesgo; Kd = Kyprolis y dexametasona; ORR = Tasa de respuesta global; PFS = supervivencia libre de progresión; PR = respuesta parcial; sCR = respuesta completa estricta; VGPR = muy buena respuesta parcial; ^a La respuesta global se define como lograr la mejor respuesta global de PR, VGPR, CR o sCR.

La mediana de DOR en sujetos que alcanzaron PR o mejor fue de 15 meses (IC 95%: 12.2, no estimable) en el brazo de Kd 20/70 mg/m² y 13.8 meses (IC 95%: 9.5, no estimable) en el brazo de Kd 20/27 mg/m². El tiempo medio de respuesta fue de 1.1 meses en el brazo de Kd 20/70 mg/m² y de 1.9 meses en el brazo de Kd 20/27 mg/m².

En Combinación con Daratumumab Intravenoso y Dexametasona para Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario

La seguridad de Kyprolis en combinación con daratumumab y dexametasona (DKd) fue evaluada en dos estudios abiertos, aleatorizados (CANDOR y EQUILIBS).

CANDOR

CANDOR fue un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó la combinación de Kyprolis 20/56 mg/m² dos veces a la semana con daratumumab intravenoso y dexametasona (DKd) frente a Kyprolis 20/56 mg/m² dos veces a la semana y dexametasona (Kd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido de 1 a 3 líneas de terapia anteriores. Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaban las siguientes patologías: asma persistente moderada o grave en los últimos 2 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con VEF 1 < 50% de insuficiencia cardíaca congestiva normal y activa predictiva. La aleatorización se estratificó según el ISS (estadio 1 o 2 versus estadio 3) en la selección, antes de la exposición al inhibidor de proteasoma (sí versus no), cantidad de líneas de terapia anteriores (1 versus ≥ 2) o terapia de anticuerpos de antígeno de diferenciación 38 (CD38) anterior (sí versus no).

Coreph DICTAMINADOR MEDICO

Comité Ético para la Protección de Datos

NOMBRE: *Rafael Rodríguez*

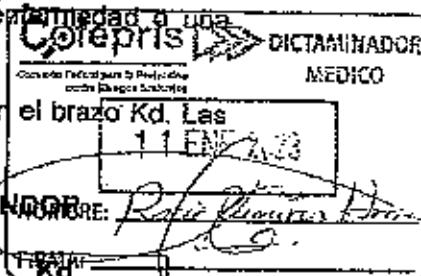
FIRMA: *[Firma]*

Kyprolis se administró por vía intravenosa durante 30 minutos en una dosis de 20 mg/m² en el Ciclo 1 los Días 1 y 2; en una dosis de 56 mg/m² en el Ciclo 1 los Días 8, 9, 15 y 16; y los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días, y de ahí en adelante. Se administraron 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 y, luego, 40 mg por vía oral o intravenosa el Día 22 de cada ciclo de 28 días. En el brazo de DKd, se administró daratumumab por vía intravenosa en una dosis de 8 mg/kg en el Ciclo 1 los Días 1 y 2. A partir de allí, se administró daratumumab por vía intravenosa en una dosis de 16 mg/kg los Días 8, 15 y 22 del Ciclo 1; los Días 1, 8 y 15, y 22 del Ciclo 2; los Días 1 y 15 de los Ciclos 3 a 6; y el Día 1 para los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad. En el caso de los pacientes mayores de 75 años a los que se administraba una dosis reducida de dexametasona de 20 mg, la dosis completa de 20 mg se administró como un medicamento preinfusión de daratumumab los días en que se administraba daratumumab. En los otros casos, la dosis de dexametasona se dividió en los días en que se administraba Kyprolis en ambos brazos del estudio. Se continuó el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 466 pacientes; 312 en el brazo DKd y 154 en el brazo Kd. Las características demográficas y basales se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Características Demográficas y Basales en CANDOR

Características	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
Edad en la aleatorización (años)		
Mediana (min., máx.)	64 (29; 84)	65 (29; 84)
Grupo de edad, n (%)		
18 a 64 años	163 (52)	77 (50)
65 a 74 años	121 (39)	55 (36)
75 años o más	28 (9)	22 (14)
Sexo, n (%)		
Masculino	177 (57)	91 (59)
Femenino	135 (43)	63 (41)
Raza, n (%)		
Asiática	46 (15)	20 (13)
Negra o afroamericana	7 (2.2)	2 (1.3)
Blanca	243 (78)	123 (80)
Otra	16 (5)	9 (6)
Región geográfica, n (%)		
Norteamérica	21 (7)	12 (8)
Europa	207 (66)	103 (67)
Asia Pacífico	84 (27)	39 (25)



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Características	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
Estado de desempeño ECOG, n (%)		
0 o 1	295 (95)	147 (95)
2	15 (4.8)	7 (4.5)
Faltante	2 (0.6)	0 (0.0)
Grupo de riesgo según lo determinado por FISH, n (%)		
Riesgo alto	48 (15)	26 (17)
Riesgo estándar	104 (33)	52 (34)
Desconocido	160 (51)	76 (49)
Estadio de ISS según I x RS en la selección, n (%)		
I o II	252 (81)	127 (82)
III	60 (19)	27 (17)
Número de regímenes previos, n(%)		
1	144 (46)	70 (45)
2	99 (32)	46 (30)
3	69 (22)	37 (24)
Terapias previas		
Lenalidomida	123 (39)	74 (48)
Refractario a la lenalidomida	99 (32)	55 (36)
Bortezomib	287 (92)	134 (87)
Terapia de anticuerpos CD38 anterior, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
Trasplante de células madres (ASCT) anterior, n (%)	195 (62)	75 (49)

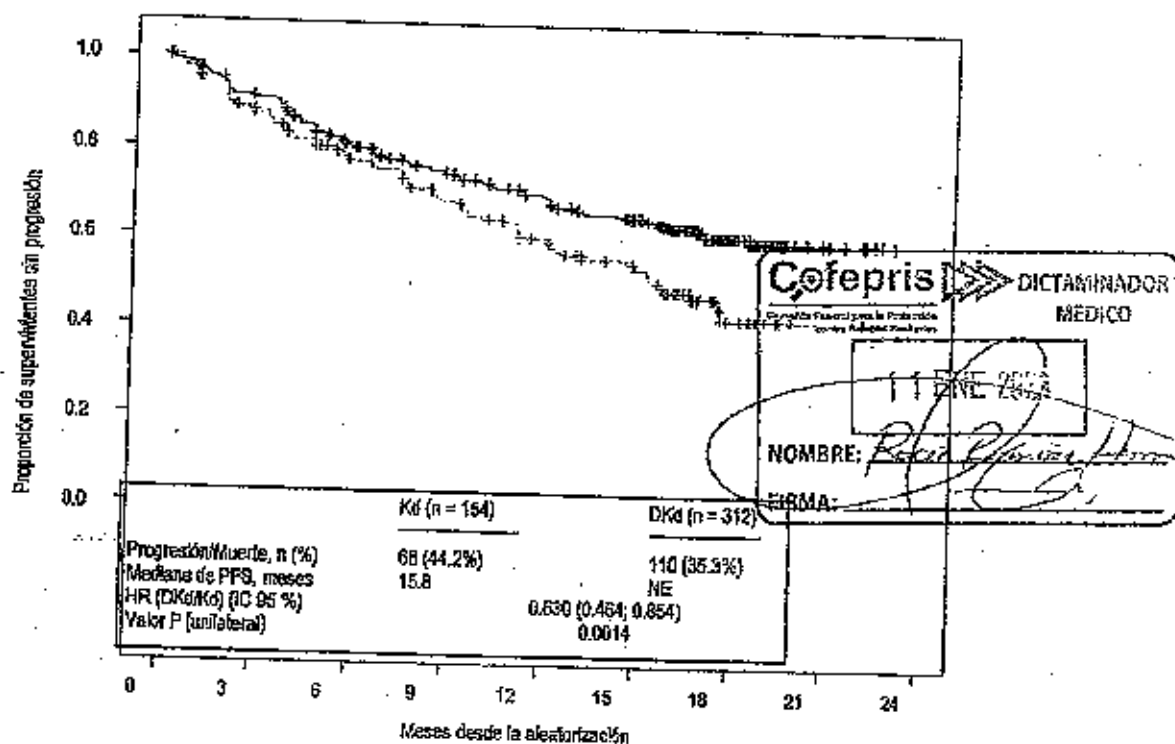
ECOG = Grupo Oncológico Cooperativo del Este; FISH = Hibridación fluorescente *in situ*;

ISS = Sistema Internacional de Estadificación; DKd = Kyprolis, daratumumab y dexametasona

* Los sujetos con una cantidad de regímenes anteriores mayor que 3 fueron 0 en el brazo DKd y 1 en el brazo Kd.

Se evaluó la eficacia mediante una evaluación IRC de PFS con los criterios de respuesta de IMWG. Los resultados de eficacia se proporcionan en la Tabla 9 y la Figura 6. La mediana de la duración de respuesta no se alcanzó para el brazo DKd y fue de 18.6 meses (13.9, NE) para el brazo Kd. La mediana de tiempo (mín., máx.) para respuesta fue de 1.0 (1, 14) mes para el brazo DKd y 1.0 (1, 10) mes para el brazo Kd.

Figura 6: Gráfica de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión en CANDOR



Número de sujetos en riesgo:

	Kd	DKd
Kd	154	122
DKd	312	270
	100	236
	85	211
	70	189
	55	165
	13	57
	2	14
	0	0

DKd = Kyprolis, daratumumab y dexametasona; Kd = Kyprolis y dexametasona;

Tabla 9: Resumen de Resultados Clave en CANDOR (Población con intención de Tratar)

	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
PFS		
Número de eventos (%)	110 (35%)	68 (44%)
Mediana, Meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	15.8 (12.1, NE)
HR (IC 95%)	0.63 (0.46; 0.85)	
Valor P (unilateral) ^a	0.0014	
Respuesta global		
N con respuesta	263	115
ORR (%)	84%	75%
(IC 95%)	(80%, 88%)	(67%, 81%)
Valor P (unilateral) ^b	0.0040	
CR	89 (28%)	16 (10%)
VGPR	127 (41%)	59 (38%)
PR	47 (15%)	40 (26%)

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
MRD [-] tasa de CR a 12 meses n (%) ^a (IC 85%)	39 (12%) (8%, 17%)	2 (1,3%) (0,2%; 4,6%)
Valor P (unilateral) ^b	< 0.0001	
MRD [-] CR ^c	43 (14%)	5 (3,2%)

IC = Intervalo de confianza; CR = respuesta completa; HR = índice de riesgo; DKd = Kyprollis, daratumumab y dexametasona; Kd = Kyprollis y dexametasona; ORR = tasa de respuesta global; PFS = supervivencia libre de progresión; PR = respuesta parcial; MRD [-] CR = enfermedad mínima residual negativa-respuesta completa; NE = no estimable; VGPR = muy buena respuesta parcial

^a El valor P fue derivado usando una prueba estratificada log-rank.

^b El valor P fue derivado usando la prueba estratificada de Chi-cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c MRD [-] CR (en un nivel de 10⁻⁶) se define como el alcance de una CR por IMWG-URC o PFS de MRD [-] según se evaluó mediante el ensayo de secuenciación de próxima generación (ClonoSEQ) en el punto de referencia de 12 meses (un período de 8 a 13 meses).

^d MRD [-] CR (en un nivel de 10⁻⁶) se define como el alcance de una CR por IMWG-URC y el estado de MRD [-] según se evaluó mediante el ensayo de secuenciación de próxima generación (ClonoSEQ) en cualquier fecha de evaluación durante el estudio.

EQUULEUS

EQUULEUS fue un estudio abierto, de múltiples cohortes que evaluó la combinación de Kyprollis con daratumumab intravenoso y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido de 1 a 3 líneas de terapia anteriores. Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaban las siguientes patologías: asma persistente moderada o grave en los últimos 2 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con VEF 1 < 50% de insuficiencia cardíaca congestiva normal o activa predictiva (definida como Clase III a IV por la New York Heart Association).

Kyprollis se administró por vía intravenosa durante 30 minutos una vez por semana en una dosis de 20 mg/m² en el Ciclo 1, Día 1 y se aumentó a una dosis de 70 mg/m² en el Ciclo 1, los Días 8 y 15; y los Días 1, 8, y 15 de cada ciclo de 28 días. Se administró daratumumab a diez pacientes en dosis de 16 mg/kg por vía intravenosa en el Ciclo 1, Día 1 y se administró daratumumab a los pacientes restantes en dosis de 8 mg/kg por vía intravenosa en el Ciclo 1, Días 1 y 2. A partir de allí, se administró daratumumab por vía intravenosa en dosis de 16 mg/kg los Días 8, 15 y 22 del Ciclo 1; los Días 1, 8, 15 y 22 del Ciclo 2; los Días 1 y 15 de los Ciclos 3 a 6; y el Día 1 para los ciclos restantes de cada ciclo de 28 días. En los Ciclos 1 y 2, se administró dexametasona en dosis de 20 mg por vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23; en los ciclos 3 a 6, se administró dexametasona de 20 mg por vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 15 y 16 y en dosis de 40 mg el Día 8 y 22; y en los ciclos 7 y siguientes, se administró dexametasona de 20 mg por vía oral o intravenosa los Días 1 y 2 y en dosis de 40 mg los Días 8, 15 y 22. En los pacientes mayores de 75 años, se administraron 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

85 pacientes se inscribieron en el estudio EQUULEUS. Las características demográficas y basales se resumen en la Tabla 10.

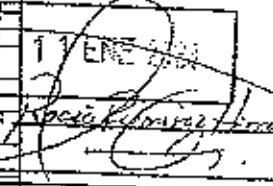
Tabla 10: Características Demográficas y Basales con un Régimen de 20/70 mg/m² de EQUULEUS (Terapia de Combinación para Mieloma Múltiple en Recaida o Refractario)

Características	Número de Pacientes (%)
Edad (años)	
Mediana (mín., máx.)	66 (38; 85)
Grupo de edad, n (%)	
< 65 años	38 (42)
65 a < 75 años	41 (48)
≥ 75 años	8 (9)
Sexo, n (%)	
Masculino	46 (54)
Femenino	39 (46)
Raza, n (%)	
Asiática	3 (3.5)
Negra o afroamericana	3 (3.5)
Blanca	68 (80)
Escala ECOG, n (%)	
0	32 (38)
1	46 (54)
2	7 (8)
FISH, n (%)	
n (%)	67
Riesgo estándar	54 (81)
Riesgo alto	13 (19)
Número de regímenes previos	
1	20 (23)
2	40 (47)
3	23 (27)
> 3	2 (2.4)
Terapias previas	
Bortezomib	85 (100)
Lenalidomida	81 (95)
Trasplante de células madres (ASCT) anterior	62 (73)
Refractario a la lenalidomida	50 (59)
Refractario a PI e IMiD	25 (29)

Cofepris  **DICTAMINADOR MEDICO**

11 ENE 2014

NOMBRE: Dr. Ricardo Rodríguez

FIRMA: 

ECOG = Grupo Oncológico Cooperativo del Este; FISH = hibridación fluorescente *in situ*. Los resultados de eficacia se basaron en la tasa de respuesta global mediante criterios IMWG; PI = inhibidor de proteosoma; IMiD = agente inmunomodulador.

Los resultados de eficacia se basaron en la tasa de respuesta global mediante criterios IMWG. Los resultados de eficacia se proporcionan en la Tabla 11. La mediana de tiempo de respuesta fue de 0.95 meses (rango: 0.9; 14.3). La mediana de duración de respuesta fue de 28 meses (IC 95%: 20.5; no estimable).

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Tabla 11: Resumen de Resultados Clave en EQUULEUS (Población con Intención de Tratar)

	Pacientes del Estudio n (%)
Respuesta global	
N con respuesta	69
ORR (%) (IC 95%)	81% (71, 89)
Categoría de respuesta, n (%)	
sCR	18 (21%)
CR	12 (14%)
VGPR	28 (33%)
PR	11 (13%)

IC = Intervalo de confianza; sCR = respuesta completa estricta; CR = respuesta completa; ORR = tasa de respuesta global; PR = respuesta parcial; VGPR = muy buena respuesta parcial

Monoterapia para Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario

Estudio PX-171-007

El estudio PX-171-007 fue un estudio multicéntrico, abierto, de escalamiento de dosis, de brazo único que evaluó la seguridad de la monoterapia con carfilzomib mediante una infusión de 30 minutos en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario después de 2 ó más líneas de terapia. Los pacientes fueron excluidos si tenían una depuración de creatinina < 20 mL/min; ALT $\geq 3 \times$ límite superior del normal (ULN); bilirrubina $\geq 1.5 \times$ ULN; insuficiencia cardíaca congestiva de clases III o IV de la New York Heart Association, u otra condición cardíaca significativa. Un total de 24 sujetos con mieloma múltiple fueron enrolados en el nivel de dosis máxima tolerada de 20/56 mg/m². Se administró carfilzomib dos veces semanalmente por 3 semanas consecutivas (Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16) de un ciclo de 28 días. Del Ciclo 13 en adelante, las dosis de carfilzomib de los días 8 y 9 pudieron ser omitidas. Los pacientes recibieron carfilzomib en una dosis de arranque de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1, la cual se incrementó a 56 mg/m² para todas las dosis subsiguientes. Se requirió dexametasona 8 mg oral o intravenoso antes de cada dosis de carfilzomib en el Ciclo 1 y fue opcional en ciclos subsiguientes. Se continuó el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La eficacia fue evaluada mediante ORR y DOR. La ORR por evaluación del investigador fue 50% (IC 95%: 29, 71) acorde a los criterios IMWG (ver Tabla 12). La mediana de DOR en sujetos que alcanzaron una PR o mejor fue 8.0 meses (Rango: 1.4, 32.5).

Tabla 12: Categorías de Respuesta en el Estudio PX-171-007 (Régimen de Monoterapia de 20/56 mg/m²)

Características	Pacientes del Estudio ^a n (%)
Número de Pacientes (%)	24 (100)
Respuesta General ^b	12 (50)
IC 95% ^c	(29, 71)

Cofepri  DICTAMINADOR MEDICO

11 ENE 2023

NOMBRE: *Rafael Rodríguez*

FIRMA: *[Signature]*

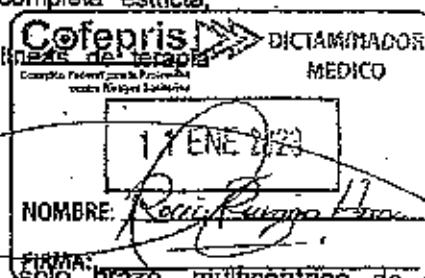
Características	Pacientes del Estudio ^a n (%)
Categoría de Respuesta	
sCR	1 (4)
CR	0 (0)
VGPR	4 (17)
PR	7 (29)

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa;
PR = respuesta parcial; sCR = respuesta completa estricta;
VGPR = muy buena respuesta parcial

^a Pacientes elegibles tuvieron 2 o más líneas de terapia previas.

^b Según evaluación del investigador.

^c Intervalo de confianza exacto.



Estudio PX-171-003 A1

El Estudio PX-171-003 A1, fue un estudio de un solo brazo, multicéntrico de monoterapia con Kyprolis mediante infusión de hasta 10 minutos. Los pacientes elegibles fueron aquellos con mieloma múltiple en recaída y refractario que habían sido sometidos al menos a dos tratamientos previos (incluido el tratamiento con bortezomib y talidomida y/o lenalidomida) y tuvieron $\leq 25\%$ de respuesta a la terapia más reciente o tuvieron progresión de la enfermedad durante o en un lapso de 60 días de la terapia más reciente. Los pacientes excluidos del ensayo fueron aquellos refractarios a las terapias anteriores o con bilirrubina total $\geq 2 \times \text{ULN}$; depuración de creatinina $< 30 \text{ mL/min}$; insuficiencia cardíaca congestiva Clases III a IV conforme a la New York Heart Association (NYHA, por sus siglas en inglés); isquemia cardíaca sintomática; infarto de miocardio dentro de los últimos 6 meses; neuropatía periférica Grado 3 o 4; o neuropatía periférica Grado 2 con dolor; infecciones activas que requerían tratamiento; o derrame pleural.

Se administró Kyprolis por vía intravenosa hasta 10 minutos en dos días consecutivos a la semana por tres semanas, seguido de un período de descanso de 12 días (ciclo de tratamiento de 28 días), hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un máximo de 12 ciclos. Los pacientes recibieron 20 mg/m^2 por dosis en el Ciclo 1, y 27 mg/m^2 en los ciclos subsecuentes. Se administró dexametasona de 4 mg por vía oral o intravenosa antes de la administración de las dosis de Kyprolis en el primer y segundo ciclo.

Un total de 266 pacientes fueron enrolados. Las características basales de los pacientes y de la enfermedad se resumen en la Tabla 13.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

**Tabla 13: Demografía y Características Basales en el Estudio PX-171-003 A1
(Régimen de Monoterapia de 20/27 mg/m²)**

Características	Número de Pacientes (%)
Características del Paciente	
Pacientes enrolados	266 (100)
Mediana de edad, años (rango)	63 (37, 87)
Grupo de edad, < 65 / ≥ 65 (años)	146 (55) / 120 (45)
Sexo (masculino / femenino)	155 (58) / 111 (42)
Raza (Blanca/Negra/Asiática/Otra)	190 (71) / 53 (20) / 6 (2) / 17 (6)
Características de la Enfermedad	
Número de Regímenes Previos (mediana)	5 ^a
Trasplante Previo	198 (74)
Estado de refractariedad a Terapia Más Reciente ^b	
Refractario: Progresión durante la terapia más reciente	198 (74)
Refractario: Progresión en el lapso de 60 días después de completar la terapia más reciente	38 (14)
Refractario: ≤ 25% de respuesta al tratamiento	16 (6)
En recidiva: Progresión después de 60 días post-tratamiento	14 (5)
Años desde diagnóstico, mediana (rango)	5.4 (0.5, 22.3)
Involucramiento de célula plasmática (< 50% / ≥ 50% / desconocido)	143 (54) / 106 (40) / 17 (6)
Etapa ISS en Línea Basal del Estudio	
I	76 (29)
II	102 (38)
III	81 (31)
Desconocido	7 (3)

Cofepris DICTAMINADOR MEDICO

11 Ene 2023

NOMBRE: *Rafael Rodríguez*

FIRMA: *[Firma]*

Características	Número de Pacientes (%)
Citogenética o Análisis FISH	
Normal/Favorable	159 (60)
Prognosis Pobre	75 (28)
Desconocido	32 (12)
Depuración de creatinina < 30 mL/min	6 (2)

FISH = Hibridación fluorescente *in situ*; ISS = Sistema Internacional de Estadificación

* Rango: 1, 20.

† Categorías para Estado de refractariedad se derivan mediante evaluación programática usando los datos de laboratorio disponibles.

La eficacia fue evaluada mediante ORR acorde a lo determinado por la evaluación del IRC usando los criterios del IMWG. Los resultados de eficacia se proporcionan en la Tabla 14). La mediana de la DOR fue de 7.8 meses (IC 95%: 5.6, 9.2).

Tabla 14: Categorías de Respuesta en el Estudio PX-171-003 A1 (Régimen de Monoterapia de 20/27 mg/m²)

Características	Pacientes en el Estudio ^a n (%)
Número de Pacientes (%)	266 (100)
Respuesta Global ^b	61 (23)
IC 95% ^c	(18, 28)
Categoría de respuesta	
CR	1 (< 1)
VGPR	13 (5)
PR	47 (18)

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; PR = respuesta parcial; VGPR = muy buena respuesta parcial

* Los pacientes elegibles tuvieron 2 o más líneas de terapia previas y fueron refractarios al último régimen.

† Determinados por parte de un Comité de Revisión Independiente.

‡ Intervalo de confianza exacto.

Cofepris  DICTAMINADOR MEDICO

NOMBRE: Rodrigo Rentería Hernández

FIRMA: [Firma]

Estudio PX-171-004 Parte 2

El estudio PX-171-004 Parte 2 fue un estudio clínico de un solo brazo, multicéntrico de monoterapia con Kyprolis mediante infusión de hasta 10 minutos. Los pacientes elegibles fueron aquellos con mieloma múltiple en recaída o refractario que no tuvieron tratamientos previos con bortezomib, habían recibido de una a tres líneas de terapia previas y tuvieron ≤ 25% de respuesta o progresión durante la terapia o progresión en el lapso de 60 días después del término de la terapia. Los pacientes fueron excluidos del estudio si eran refractarios a la terapia estándar de primera línea o tenían bilirrubina total ≥ 2 × ULN; depuración de creatinina < 30 mL/min; falla cardíaca congestiva Clases III o IV conforme a la *New York Heart Association*; isquemia cardíaca sintomática; infarto al miocardio dentro de los últimos 6 meses; infecciones activas que requieren tratamiento; o derrame pleural.

ANEXOS

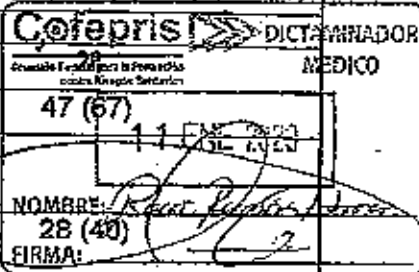
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Se administró Kyprolis intravenosamente hasta 10 minutos en dos días consecutivos cada semana por tres semanas, seguido por un periodo de descanso de 12 días (ciclo de tratamiento de 28 días), hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o por un máximo de 12 ciclos. Los pacientes recibieron 20 mg/m² en cada dosis en el Ciclo 1, y 27 mg/m² en ciclos subsecuentes. Se administró dexametasona 4 mg oral o intravenosa antes de las dosis de Kyprolis en el primero y segundo ciclo.

Se trataron un total de 70 pacientes con este régimen de 20/27 mg/m². Las características basales del paciente y de la enfermedad se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15: Demografía y Características Basales en el Estudio PX-171-004 Parte 2 (Régimen de Monoterapia de 20/27 mg/m²)

Características	Número de Pacientes (%)
Características de Paciente	
Pacientes enrollados	70 (100)
Mediana de edad, años (rango)	66 (45, 85)
Grupo de edad, < 65/≥ 65 (años)	31 (44)/39 (56)
Sexo (masculino / femenino)	44 (63)/26 (37)
Raza (Blanca/Negra/Asiática/Hispana/Otra)	52 (74)/12 (17) / 3 (4) / 2 (3) / 1 (1)
Características de la Enfermedad	
Número de Regímenes Previos (mediana)	1
Trasplante Previo	47 (67)
Estado de refractariedad a la Terapia Más Reciente ^a	28 (40)
Refractario: Progresión durante la terapia más reciente	7 (10)
Refractario: Progresión dentro de los 60 días después del término de la terapia más reciente	10 (14)
Refractario: ≤ 25% de respuesta al tratamiento	23 (33)
En recada: Progresión después de 60 días post-tratamiento	2 (3)
Sin Signos de Progresión	3.6 (0.7, 12.2)
Años desde el diagnóstico, mediana (rango)	54 (77) / 14 (20) / 1 (1)
Participación de célula plasmática (< 50% / ≥ 50% / desconocido)	
Etapa ISS en Línea Basal del Estudio, n (%)	
I	28 (40)
II	25 (36)
III	16 (23)
Desconocido	1 (1)



Características	Número de Pacientes (%)
Citogenética o Análisis FISH	
Normal/Favorable	57 (81)
Prognosis Pobre	10 (14)
Desconocida	3 (4)
Depuración de Creatinina < 30 mL/min	1 (1)

FISH = Hibridación fluorescente *in situ*; ISS = Sistema Internacional de Estratificación

^a Rango: 1, 4.

^b Categorías para estado de refractariedad se derivan mediante evaluación programática usando los datos de laboratorio disponibles.

Se evaluó la eficacia mediante ORR acorde a lo determinado por evaluación del IRC usando los criterios del IMWG. Los resultados de eficacia se proporcionan en la Tabla 16. No se alcanzó la mediana de la DOR.

Tabla 16: Categorías de Respuesta en el Estudio PX-171-004 Parte 2 (Régimen de Monoterapia de 20/27 mg/m²)

Características	Pacientes del Estudio ^a n (%)
Número de Pacientes (%)	70 (100)
Respuesta Global ^b	35 (50)
IC 95% ^c	(38 - 62)
Categoría de Respuesta	
CR	1 (1)
VGPR	18 (26)
PR	16 (23)

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; PR = respuesta parcial; VGPR = muy buena respuesta parcial.

^a Los pacientes elegibles tuvieron de 1 a 3 líneas de terapia previas y fueron refractarios al último régimen.

^b Determinado por parte de un Comité de Revisión Independiente.

^c Intervalo de confianza exacto.

Kyprexis  **DICTAMINADOR MEDICO**

Revisión: 11 ENE 2013

NOMBRE: *Rafael Páez H.*

FIRMA: *[Firma]*

6. CONTRAINDICACIONES

Kyprolis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a carfilzomib o sus derivados, o cualquier excipiente en la formulación.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

7. PRECAUCIONES GENERALES

Toxicidades Cardíacas

Se han producido nuevos casos o empeoramiento de insuficiencia cardíaca pre-existente (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución en la fracción de eyección), cardiomiopatía, isquemia e infarto al miocardio incluyendo fatalidades, posteriores a la administración de Kyprolis. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron durante el curso de la terapia. En estudios de Kyprolis, ha ocurrido muerte por paro cardíaco a un día de la administración de Kyprolis. En estudios aleatorizados, abiertos, multicéntricos para terapias de combinación, la incidencia de eventos por falla cardíaca fue 8% y la de las arritmias fue 8% (la mayoría de los eventos fueron por fibrilación auricular y taquicardia sinusal) (ver Reacciones secundarias y adversas).

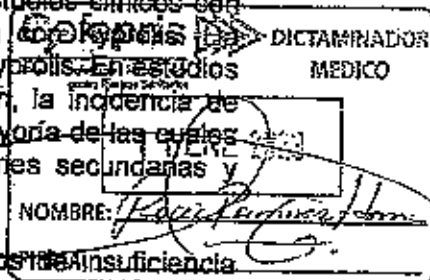
Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si se sospecha de toxicidad cardíaca. Interrumpir el tratamiento con Kyprolis en caso de eventos adversos cardíacos Grado 3 o 4, hasta que se alcance la recuperación y evaluar si reiniciar el tratamiento con Kyprolis con una reducción de dosis con base en una evaluación de beneficio/riesgo (ver Dosis y vía de administración).

Mientras que por un lado se requiere hidratación adecuada previa a cada dosificación en el Ciclo 1, por otro lado, se debe monitorear a todos los pacientes para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente pacientes en riesgo de insuficiencia cardíaca. Ajustar la ingesta total de fluidos según sea lo apropiado clínicamente, en pacientes con insuficiencia cardíaca basal o quienes estén en riesgo de insuficiencia cardíaca (ver Dosis y vía de administración).

El riesgo de falla cardíaca se incrementa en pacientes ≥ 75 años de edad en comparación con los pacientes más jóvenes. En los ensayos clínicos no participaron pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III y IV conforme a la NYHA, infarto al miocardio reciente, y aquellos con alteraciones en la conducción, angina o arritmias no controladas con fármacos. Estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de complicaciones cardíacas; para estos pacientes, complete una evaluación médica integral (incluyendo el control de la presión sanguínea y el manejo de líquidos) antes de empezar el tratamiento con Kyprolis o bien permanecer bajo un seguimiento cercano [ver Uso en poblaciones específicas (Uso Geriátrico)].

Falla Renal Aguda

Se han producido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido fatales. Los eventos adversos de insuficiencia renal (incluyendo falla renal) han ocurrido en aproximadamente 9% de los pacientes que recibieron Kyprolis. La falla renal aguda fue reportada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron monoterapia con Kyprolis. El riesgo de falla renal fatal fue mayor en pacientes con una depuración de creatinina estimada basal reducida (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault).



Monitorizar la función renal con mediciones regulares de creatinina sérica y/o estimado de depuración de creatinina. Reducir o interrumpir la dosis según sea apropiado (ver Dosis y vía de administración).

Síndrome de Lisis Tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (TLS por sus siglas en inglés), incluyendo resultados fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Pacientes con mieloma múltiple y elevada carga tumoral deben ser considerados con mayor riesgo de TLS.

Se sugiere administrar fluidos orales e intravenosos antes de la administración de Kyprolis en el Ciclo 1 y en los ciclos subsecuentes según se requiera. Considerar el uso de fármacos para reducir el ácido úrico en pacientes con alto riesgo para TLS. Monitorizar TLS durante el tratamiento y de presentarse resolverlo de inmediato incluyendo la interrupción del tratamiento con Kyprolis hasta la resolución del TLS (ver Dosis y vía de administración).

Toxicidad Pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS por sus siglas en inglés) e insuficiencia respiratoria aguda en aproximadamente un 2% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Además, se produjo enfermedad pulmonar intersticial difusa aguda, tal como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos eventos fueron fatales. En la eventualidad de toxicidad pulmonar inducida por fármaco, discontinuar Kyprolis.

Hipertensión Pulmonar

Se reportó hipertensión arterial pulmonar en aproximadamente 2% de los pacientes que recibieron Kyprolis, con Grado 3 o mayor en menos del 1%.

Evaluar con escaneo cardíaco y/u otras pruebas según lo indicado. Interrumpir el uso de Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que esta condición se haya resuelto o haya regresado a condiciones basales y considerar si se reinicia Kyprolis con base a una valoración de beneficio/riesgo.

Disnea

La disnea fue reportada en el 25% de los pacientes tratados con Kyprolis, con Grado 3 o mayor en el 4%.

Evaluar los casos de disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Interrumpir el uso de Kyprolis en los casos de disnea Grado 3 y 4 hasta que se resuelvan o hayan regresado a condiciones basales. Considerar si se reinicia Kyprolis con base a una valoración del riesgo/beneficio [ver Dosis y vía de administración y reacciones secundarias y adversas (Experiencia en estudios clínicos)].

NOMBRE: Rosita Patricia Gómez

 FIRMA: [Signature]

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Kyprolis® (carfilzomib)

Hipertensión

La hipertensión, incluyendo crisis y emergencia hipertensiva, ha sido observada con Kyprolis. En ASPIRE, la incidencia de eventos de hipertensión fue del 17% en el brazo KRd *versus* 9% en el brazo Rd. En ENDEAVOR, la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el brazo Kd *versus* 11% en el brazo Vd. En CANDOR, la incidencia de eventos de hipertensión fue 31% en el brazo DKd *versus* 27% en el brazo Kd. Algunos de estos eventos han sido fatales.

Se sugiere optimizar la presión sanguínea antes de comenzar con Kyprolis. Monitorear la presión sanguínea regularmente en todos los pacientes en tratamiento con Kyprolis. Si la hipertensión no puede ser controlada adecuadamente, se deberá interrumpir Kyprolis y evaluar. Considerar si se reinicia Kyprolis con base en evaluación de beneficio/riesgo.

Trombosis Venosa

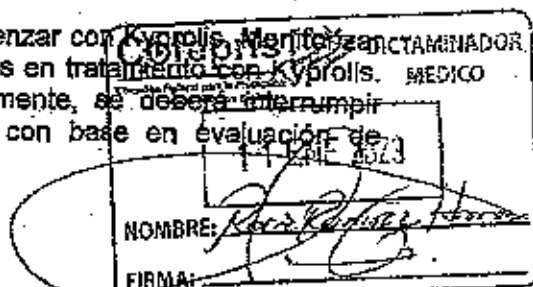
Eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) han sido observados con Kyprolis. En ASPIRE, con trombopprofilaxis usada en ambos brazos, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los primeros 12 ciclos fue de 13% en el brazo KRd *versus* 6% en el brazo Rd. En ENDEAVOR, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1 a 6 fue de 9% en el brazo Kd *versus* 2% en el brazo Vd. Con la monoterapia de Kyprolis, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue 2%.

Proporcione trombopprofilaxis para pacientes que están siendo tratados con Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona, con dexametasona; o con daratumumab intravenoso y dexametasona. Seleccione el régimen de trombopprofilaxis basado en los riesgos subyacentes de los pacientes.

Para los pacientes que usan anticonceptivos orales o anticoncepción hormonal asociado con un riesgo de trombosis, considere anticoncepción no hormonal durante el tratamiento cuando Kyprolis se administra en combinación (ver Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

Reacciones a la Infusión

Han ocurrido reacciones relacionadas con la infusión incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes recibiendo Kyprolis. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, enrojecimiento facial, edema facial, edema laríngeo, vómito, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, dolor torácico o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente después o dentro de las 24 horas posteriores a la administración de Kyprolis. Administrar dexametasona previo a la administración de Kyprolis puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones relacionadas con la infusión (ver Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).



Kyprolis® (carfilzomib)

Hemorragia

Se han reportado casos de hemorragia grave o fatal en pacientes tratados con Kyprolis (ver Reacciones secundarias y adversas). Los eventos hemorrágicos han incluido hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. La hemorragia puede ser espontánea y la hemorragia intracraneal ha ocurrido sin trauma. Se ha reportado hemorragia en pacientes con recuentos plaquetarios bajos o normales. La hemorragia también se ha reportado en pacientes que no estaban en terapia antiplaquetaria o anticoagulación.

Evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de sangre. Reducir o suspender la dosis según sea apropiado (ver Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

Trombocitopenia

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir plaquetario que se observa entre el día 8 y el día 15 de cada ciclo de 28 días, con una recuperación en la cuenta de plaquetas a cifras basales que ocurre usualmente al inicio del ciclo subsecuente (ver Reacciones secundarias). Se reportó trombocitopenia en aproximadamente 32% de los pacientes en los estudios clínicos con Kyprolis. Puede ocurrir hemorragia (ver Reacciones secundarias y adversas).

Monitorizar frecuentemente el recuento de plaquetas durante el tratamiento con Kyprolis. Reducir o suspender la dosis según sea apropiado (ver Dosis y vía de administración).

Toxicidad Hepática y Falla Hepática

Se han reportado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales (2%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede causar incremento en los niveles de transaminasas séricas (ver Reacciones secundarias y adversas).

Monitorizar regularmente las enzimas hepáticas independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la dosis según sea apropiado (ver Dosis y vía de administración).

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (TTP/HUS, por sus siglas en inglés) en pacientes que han recibido Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido fatales.

Monitorizar signos y síntomas de TTP/HUS. Si se sospechan estos diagnósticos, se deberá suspender Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de TTP/HUS, se puede reiniciar el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad en pacientes con TTP/HUS al reiniciar la terapia con Kyprolis.

Cofepris  **DICTAMINADOR MEDICO**

Comisión Nacional para el Desarrollo de Medicamentos

NOMBRE: Dr. Ricardo J. Torres

FIRMA: [Firma]

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Kyprolis® (carfilzomib)

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes recibiendo Kyprolis. PRES, previamente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS), es un trastorno neurológico, el cual puede presentarse con convulsiones, cefalea, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia, y otras alteraciones visuales y auditivas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuro-radiológicas (MRI). Interrumpir Kyprolis si se sospecha de PRES y evaluar. Se desconoce la seguridad al reiniciar la terapia con Kyprolis en pacientes que previamente experimentaron PRES.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Se ha informado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés), que puede ser mortal, con Kyprolis. Además de Kyprolis, existen otros posibles factores que pueden contribuir a su ocurrencia, como terapia inmunosupresiva anterior o concurrente que puede causar inmunosupresión.

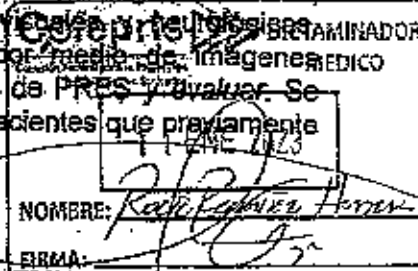
Considere la existencia de PML en cualquier paciente con nuevos signos o síntomas neurológicos o cambios en los preexistentes. Si se sospecha de PML, interrumpa la administración de Kyprolis e inicie la evaluación de PML, incluida una consulta neurológica.

Incremento en las Toxicidades Fatales y Graves en Combinación con Melfalán y Prednisona en Pacientes Recientemente Diagnosticados No elegibles para Trasplante.

En CLARION, un estudio clínico de 955 pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple de reciente diagnóstico aleatorizados a Kyprolis (20/36 mg/m² con infusión de 30 minutos dos veces a la semana por cuatro de cada ciclo de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), se observó una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas graves (50% versus 42%) en el brazo KMP comparado con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado incluyendo falla cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), falla renal aguda (14% versus 6%), y disnea (18% versus 9%). Este estudio no alcanzó su medición primaria de superioridad en la supervivencia libre de progresión (PFS) para el brazo KMP. Kyprolis, en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple de reciente diagnóstico.

Toxicidad Embrío-Fetal

Según el mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejas embarazadas durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² basada en el área de superficie corporal causó pérdida post-implantación y una disminución en el peso fetal.



Advierta a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Advierta a las mujeres con potencial reproductivo que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kyprolis y durante los 6 meses posteriores a la dosis final. Advierta a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kyprolis y durante los 3 meses posteriores a la dosis final (ver Uso en poblaciones específicas y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis, y sobre la fertilidad).

Efectos en la Habilidad para Manejar u Operar Maquinaria

Informe a los pacientes que Kyprolis puede causar fatiga, mareo, desmayos y/o reducción de la presión arterial. Advierta a los pacientes de no manejar ni operar maquinaria si presentan alguno de estos síntomas.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Resumen del Riesgo

Kyprolis puede causar daño fetal en base a los hallazgos en estudios con animales y su mecanismo de acción (ver Farmacocinética). No hay datos disponibles sobre el uso de Kyprolis en mujeres embarazadas para evaluar los riesgos asociados con los medicamentos. Kyprolis causó letalidad fetal embrionaria en conejos a dosis más bajas que la dosis clínica (ver Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis, y sobre la fertilidad). Aconseje a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo estimado de fondo de defectos mayores al nacimiento y de abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida y otros resultados adversos.

Lactancia

Resumen de Riesgo

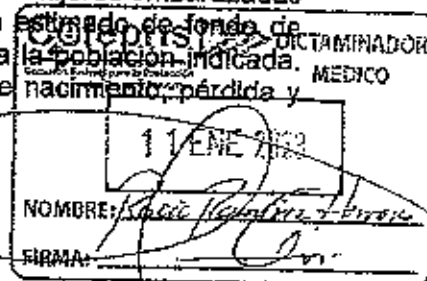
No hay información en relación con la presencia de Kyprolis en la leche materna humana, los efectos sobre el niño en lactancia, o los efectos sobre la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el niño amamantado, se aconseja a las mujeres lactando que no amamenten durante el tratamiento con Kyprolis y durante las 2 semanas posteriores al tratamiento.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo.

Basándose en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Pruebas de embarazo

Realice pruebas de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis.



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

AnticoncepciónMujeres

Informar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kyprolis y durante al menos 6 meses después de la dosis final.

Hombres

Advertir a los hombres con parejas sexuales femeninas con potencial reproductivo, que usen un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kyprolis y durante al menos 3 meses después de la dosis final.

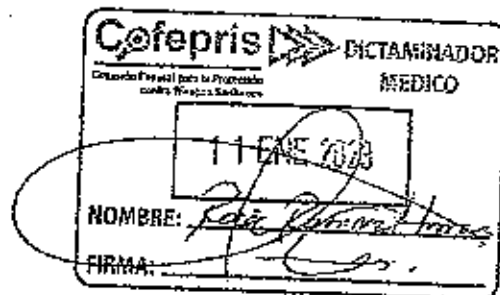
Infertilidad

Con base en el mecanismo de acción, Kyprolis puede tener un efecto sobre la fertilidad del hombre o la mujer (ver Farmacocinética y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis, y sobre la fertilidad). No hay datos sobre el efecto de Kyprolis sobre la fertilidad en humanos.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otra parte, en la sección Precauciones Generales de la información para prescribir:

- Toxicidades Cardíacas
- Falla Renal Aguda
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión Pulmonar
- Disnea
- Hipertensión
- Trombosis Venosa
- Reacciones Relacionadas con la Infusión
- Hemorragia
- Trombocitopenia
- Toxicidad Hepática y Falla Hepática
- Microangiopatía Trombótica
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible.
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

**Experiencia de Estudios Clínicos**

Dado que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de un fármaco no

pueden ser directamente comparados con índices en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

La población de seguridad agrupada descrita en *Precauciones generales* refleja la exposición a Kyprolis en 1789 pacientes, administrado en combinación con otros medicamentos en ASPIRE, ENDEAVOR, A.R.R.O.W. y CANO. Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en al menos un 20% de los pacientes que recibieron Kyprolis combinado con otros fármacos fueron anemia, fatiga, hipertensión, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia, tos, disnea e insomnio.

Kyprolis en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

La seguridad de Kyprolis 20/27 mg/m² dos veces a la semana en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) fue evaluada en ASPIRE (ver Estudios clínicos). La mediana del número de ciclos iniciados fue 22 ciclos para el brazo KRd y 14 ciclos para el brazo Rd.

Ocurrieron muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días desde la última dosis de cualquier terapia en el brazo KRd en 45/392 (12%) pacientes comparado con 42/389 (11%) pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de los 30 días desde la última dosis de cualquier terapia Rd. La causa más frecuente de muerte en pacientes (%) en los dos brazos (KRd versus Rd) incluyó infección 12 (3%) versus 11 (3%), cardíaca 10 (3%) versus 9 (2%), y otras reacciones adversas 23 (6%) versus 22 (6%). Se reportaron reacciones adversas graves en 65% de los pacientes en el brazo de KRd y 57% de los pacientes en el brazo de Rd. Las reacciones adversas graves más frecuentes reportadas en el brazo de KRd en comparación con el brazo de Rd fueron neumonía (17% versus 13%), infección del tracto respiratorio (4% versus 2%), pirexia (4% versus 3%), y embolismo pulmonar (3% versus 2%). La interrupción debida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 33% en el brazo KRd versus el 30% en el brazo Rd. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de Kyprolis ocurrieron en el 12% de los pacientes y las reacciones más comunes incluyeron neumonía (1%), infarto de miocardio (0.8%) e infección del tracto respiratorio superior (0.8%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 7% en el brazo KRd versus el 4% en el brazo Rd.

La Tabla 17 resume las reacciones adversas en los primeros 12 ciclos en ASPIRE.

Tabla 17: Reacciones Adversas que Ocurrieron en los Ciclos 1 a 12 (≥ 10%) en Pacientes que Recibieron KRd (Régimen de 20/27 mg/m²) en ASPIRE

Reacciones Adversas	KRd (N = 392) n (%)		Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Reacciones Adversas	KRd (N = 392) n (%)		Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Estreñimiento	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Náusea	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pirécia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema periférico	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Astenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronquitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Infección viral del tracto respiratorio superior	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición				
Hipocalcemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiperglucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conyuntivo				
Espasmos musculares	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Dolor de Espalda	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatías periféricas ^b	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos				
Tos ^c	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Disnea ^d	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Trastornos Vasculares				
Eventos trombóticos y embólicos ^e	49 (13)	16 (4)	15 (4)	4 (1)
Hipertensión ^f	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = Kyprolis, lenalidomida, y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona

^a Neumonía incluye neumonía y bronconeumonía.^b Neuropatías periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial, y neuropatía periférica motora.^c Tos incluye tos y tos productiva.^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.^e Eventos venosos trombóticos y embólicos. Incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, trombosis venosa de extremidad, síndrome post-trombótico, trombosis venosa.^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva.

Carfilzomib

25/10/2015

15/10/2015

4 (1)

DICTAMINADOR MEDICO

11/ENE/2015

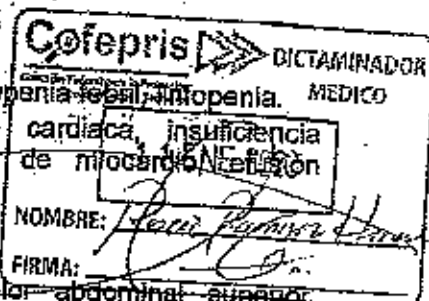
NOMBRE: *[Firma]*

FIRMA: *[Firma]*

Hubo 274 (70%) pacientes en el brazo KRd que recibieron tratamiento más allá del Ciclo 12. No hubo nuevas reacciones adversas clínicamente relevantes que emergieran en los ciclos de tratamiento posteriores.

Reacciones Adversas que ocurren a una Frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia, trombocitopenia.
- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, isquemia pericárdica.
- Trastornos del oído y laberínticos: sordera, tinnitus.
- Trastornos oculares: catarata, visión borrosa.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor de muelas.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: escalofríos, reacción en el sitio de infusión, falla orgánica múltiple, dolor.
- Infecciones: colitis por *Clostridium difficile*, influenza, infección pulmonar, rinitis, septicemia, infección del tracto urinario, infección viral.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular, mialgia.
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia.
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio.
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito.
- Trastornos vasculares: trombosis de vena profunda, hemorragia, hipotensión.



Las reacciones adversas Grado 3 o mayor que ocurrieron durante los Ciclos 1 a 12 con una diferencia sustancial ($\geq 2\%$) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipocalcemia e hipofosfatemia.

La Tabla 18 describe las anomalías de laboratorio Grado 3 a 4 reportadas en ASPIRE.

Tabla 18: Anomalías de Laboratorio Grado 3 a 4 ($\geq 10\%$) durante los Ciclos 1 a 12 en Pacientes que Recibieron KRd (Régimen de 20/27 mg/m²) en ASPIRE

Anormalidad de Laboratorio	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Disminución de linfocitos	182 (46)	119 (31)
Disminución de la cuenta absoluta de neutrófilos	152 (39)	141 (36)
Disminución de fósforo	122 (31)	106 (27)
Disminución de plaquetas	101 (26)	59 (15)

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Anormalidad de Laboratorio	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Disminución de la cuenta total de glóbulos blancos	97 (25)	71 (18)
Disminución de hemoglobina	58 (15)	68 (18)
Aumento de glucosa	53 (14)	30 (8)
Disminución de potasio	41 (11)	23 (6)

KRd = Kyprolls, lenalidomida, y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona

Kyprolls en Combinación con Dexametasona

La seguridad de Kyprolls en combinación con dexametasona fue evaluada en dos estudios abiertos, aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.) (ver Estudios Clínicos).

ENDEAVOR

La seguridad de Kyprolls 20/56 mg/m² dos veces a la semana en combinación con dexametasona (Kd) se evaluó en ENDEAVOR (ver *Estudios Clínicos*). Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 48 semanas en el grupo de Kd y 27 semanas en el brazo de bortezomib/dexametasona (Vd).

Ocurrieron muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días del último tratamiento de estudio en 32/463 (7%) pacientes en el brazo de Kd y 21/456 (5%) pacientes en el brazo de Vd. Las causas de muerte que ocurrieron en pacientes (%) en los dos brazos (Kd versus Vd) incluyeron cardíaca 4 (1%) versus 5 (1%), infecciones 8 (2%) versus 8 (2%), progresión de la enfermedad 7 (2%) versus 4 (1%), pulmonar 3 (1%) versus 2 (< 1%), renal 1 (< 1%) versus 0 (0%), y otros eventos adversos 9 (2%) versus 2 (< 1%).

Se reportaron reacciones adversas graves en 59% de los pacientes en el brazo de Kd y 40% de los pacientes en el brazo de Vd. En ambos brazos, la neumonía fue la reacción adversa grave más frecuentemente reportada (8% versus 9%). La discontinuación debida a cualquier reacción adversa ocurrió en 29% en el brazo de Kd versus 26% en el brazo de Vd. La reacción adversa más frecuente que llevó a la discontinuación fue insuficiencia cardíaca en el brazo de Kd (n = 8, 2%) y neuropatía periférica en el brazo de Vd (n = 22, 5%). La incidencia de eventos de falla cardíaca fue de 11% en el brazo Kd versus 3% en el brazo Vd.

Las reacciones adversas en los primeros 6 meses de la terapia fueron significativas en una tasa de 10% o más en el brazo Kd se presentan en la Tabla 18.

Prescripción de Kyprolls

Medico

11 ENE 2023

NOMBRE: *Rafael Rodríguez Linares*

FIRMA: *[Firma]*

Tabla 19: Reacciones Adversas (≥ 10%) Ocurriendo en los Meses 1 a 6 en Pacientes que Recibieron Kd (Régimen de 20/56 mg/m²) en ENDEAVOR

Reacción Adversa	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
	Cualquier Grado	Grado ≥ 3	Cualquier Grado	Grado ≥ 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	117 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Náusea	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Constipación	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
Neuropatías periféricas ^{b,c}	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos				
Disnea ^d	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos ^e	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ^f	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = Kyprolis y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona

^a La trombocitopenia incluye disminución de cuenta de plaquetas y trombocitopenia

^b Neuropatías periféricas incluyen neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial, neuropatía periférica motora.

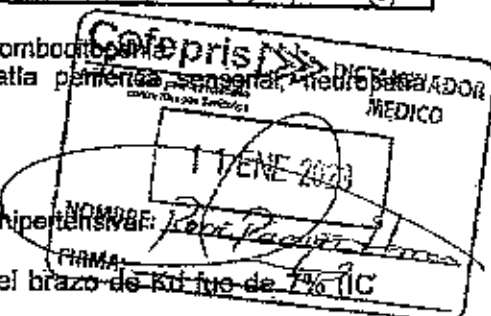
^c Ver Estudios Clínicos.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva, y emergencia hipertensiva.

La tasa de evento de neuropatía periférica ≥ Grado 2 en el brazo de Kd fue de 7% (IC 95%: 5, 9) versus 35% (IC 95%: 31, 39) en el brazo Vd.

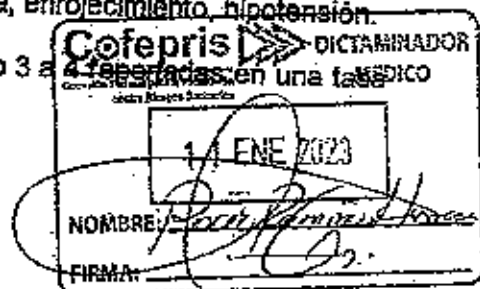


ANEXOS
DIVISION DE CONTRATOS

Reacciones Adversas que Ocurren a una Frecuencia de < 10%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación atrial, paro cardíaco, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, isquemia de miocardio, palpitaciones, taquicardia.
- **Trastornos del oído y laberínticos:** tinnitus
- **Trastornos oculares:** catarata, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor de muelas.
- **Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:** dolor de pecho, escalofríos, enfermedad parecida a la influenza, reacciones en el sitio de infusión (incluyendo inflamación, dolor, y eritema), malestar, dolor.
- **Trastornos hepatobilíares:** colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia.
- **Trastornos del sistema inmune:** hipersensibilidad al fármaco.
- **Infecciones:** bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, neumonía, rinitis, septicemia, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución de apetito, deshidratación, hipercalcemia, hipercalcemia, hiperuricemia, hipalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** debilidad muscular, dolor musculoesquelético de pecho, dolor musculoesquelético, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, mareo, hipoestesia, parestesia, síndrome de encefalopatía posterior reversible.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos:** síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancias.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, erupciones.
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, enrojecimiento, hipotensión.

La Tabla 20 describe anomalías de laboratorio Grado 3 a 4 reportadas en una fase de $\geq 10\%$ en el brazo Kd.



223300E4870242

Tabla 20: Anormalidades de Laboratorio Grado 3 a 4 ($\geq 10\%$) en los Meses 1 a 6 en Pacientes que recibieron Kd (Régimen de 20/55 mg/m²) en ENDEAVOR

Anormalidad de Laboratorio	Kd (N = 453) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Disminución de linfocitos	249 (54)	180 (40)
Incremento del ácido úrico	244 (53)	198 (43)
Disminución de hemoglobina	79 (17)	68 (15)
Disminución de plaquetas	85 (18)	77 (17)
Disminución de fósforo	74 (16)	61 (13)
Disminución en la depuración de creatinina ^a	65 (14)	49 (11)
Incremento de potasio	55 (12)	24 (5)

Kd = Kyprolis y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona

^a Calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault.

A.R.R.O.W.

La seguridad de Kyprolis en combinación con dexametasona se evaluó en A.R.R.O.W. (ver *Estudios Clínicos*). Los pacientes de A.R.R.O.W. recibieron tratamiento durante una mediana de 38 semanas en el brazo de Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana y de 29,1 semanas en el brazo de Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana. El perfil de seguridad para el régimen de Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana fue similar al de Kd 20/27 mg/m² dos veces a la semana.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores al último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/238 (9%) pacientes en el brazo de Kd 20/70 mg/m² y en 18/235 (8%) pacientes en el brazo Kd 20/27 mg/m². Las reacciones adversas fatales más frecuentes que ocurren en pacientes (%) en los dos brazos (una vez por semana Kd 20/70 mg/m² versus dos veces por semana Kd 20/27 mg/m²) fueron sepsis 2 (<1%) versus 2 (<1%), shock séptico 2 (<1%) versus 1 (<1%) e infección 2 (<1%) versus 0 (0%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 43% de los pacientes en el brazo de Kd 20/70 mg/m² y en el 41% de los pacientes en el brazo de Kd 20/27 mg/m². En ambos grupos, la neumonía fue la reacción adversa grave más frecuentemente reportada (8% versus 7%).

La interrupción debida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 13% en el brazo de Kd 20/70 mg/m² frente al 12% en el brazo de Kd 20/27 mg/m². La reacción adversa más frecuente que llevó a la interrupción fue la lesión renal aguda (2% versus 2%). La incidencia de eventos de falla cardíaca fue del 3.8% en el brazo de Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana versus el 5.1% en el brazo de Kd 20/27 mg/m² dos veces a la semana.

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 10% o más en cualquiera de los brazos Kd se presentan en la Tabla 21.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Kyprolis® (carfilzomib)

Tabla 21: Reacciones adversas en Pacientes que Recibieron Kd (≥ 10% en cualquier brazo Kd) en A.R.R.O.W.

Reacción Adversa	Una vez por semana Kd 20/70 mg/m ² (N = 238) n (%)		Dos veces por semana Kd 20/27 mg/m ² (N = 235) n (%)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier Grado	Grado ≥ 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia ^a	64 (26.9)	42 (17.6)	76 (32.3)	42 (17.9)
Trombocitopenia ^b	53 (22.3)	26 (10.9)	41 (17.4)	27 (11.5)
Neutropenia ^c	30 (12.6)	21 (8.8)	27 (11.5)	17 (7.2)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	44 (18.5)	2 (0.8)	47 (20.0)	3 (1.3)
Náusea	34 (14.3)	1 (0.4)	26 (11.1)	2 (0.9)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Pirexia	55 (23.1)	2 (0.8)	38 (16.2)	4 (1.7)
Fatiga	48 (20.2)	11 (4.6)	47 (20.0)	5 (2.1)
Astenia	24 (10.1)	3 (1.3)	25 (10.6)	2 (0.9)
Edema periférico	18 (7.6)	0 (0.0)	25 (10.6)	2 (0.9)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio ^d	70 (29.4)	7 (2.9)	79 (33.6)	7 (3.0)
Neumonía	28 (11.8)	24 (10.1)	20 (8.5)	16 (6.8)
Bronquitis	27 (11.3)	2 (0.8)	25 (10.6)	5 (2.1)
Trastornos musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Dolor de espalda	28 (11.8)	2 (0.8)	28 (11.9)	4 (1.7)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	25 (10.5)	1 (0.4)	23 (9.8)	1 (0.4)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	35 (14.7)	2 (0.8)	47 (20.0)	0 (0.0)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos ^e	37 (15.5)	2 (0.8)	31 (13.2)	0 (0.0)
Disnea ^f	28 (11.8)	1 (0.4)	26 (11.1)	2 (0.9)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ^g	51 (21.4)	13 (5.5)	48 (20.4)	12 (5.1)

Kd = Kyprolis y dexametasona

^a La anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de la hemoglobina.

^b La trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^c La neutropenia incluye el recuento de neutrófilos disminuido y neutropenia.

^d La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto respiratorio superior viral^h.

^e La tos incluye tos y tos productiva.

^f La disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

^g La hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

Grupos de Investigación en Oncología

11/ENE/2003

NOMBRE: *Francisco Javier...*

FIRMA: *[Firma]*

Kyprolis® (carfilzomib)

Reacciones adversas que ocurren a una frecuencia de <10%

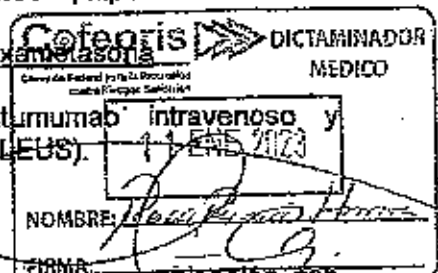
- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia.
- **Trastornos del oído y laberínticos:** tinnitus.
- **Trastornos oculares:** cataratas, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, dolor de muelas, vómitos.
- **Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración:** dolor en el pecho, escalofríos, enfermedades similares a la influenza, reacciones en el lugar de la infusión (incluida inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor.
- **Trastornos hepatobiliares:** colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia.
- **Infecciones:** colitis por *Clostridium difficile*, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, shock séptico, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** espasmos musculares, debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, mareos, parestesia, neuropatía periférica.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, delirio.
- **Trastornos renales y urinarios:** lesión renal aguda, insuficiencia renal, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancias.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea.
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, sofocos, hipotensión.

Kyprolis en Combinación con Daratumumab Intravenoso y Dexametasona

La seguridad de Kyprolis en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona se evaluó en dos estudios (CANDOR y EQUULEUS).

CANDOR

La seguridad de Kyprolis 20/56 mg/m² dos veces a la semana en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona (DKd) se evaluó en CANDOR (Ver Estudios Clínicos). Pacientes recibieron Kyprolis durante una mediana de 58 semanas en el brazo de DKd y de 40 semanas en el brazo de Kd.



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Se reportaron reacciones adversas graves en el 56% de los pacientes en el brazo de DKd y en el 46% de los pacientes en el brazo de Kd. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en el brazo de DKd en comparación con el brazo de Kd fueron neumonía (14% versus 9%), pirexia (4,2% versus 2,0%), influenza (3,9% versus 1,3%), septicemia (3,9% versus 1,3%), anemia (2,3% versus 0,7%), bronquitis (1,9% versus 0%) y diarrea (1,6% versus 0%). Se produjeron reacciones adversas fatales dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de cualquier tratamiento del estudio en un 10% de los 308 pacientes en el brazo de DKd en comparación con un 5% de los 153 pacientes en el brazo de Kd. La reacción adversa fatal más frecuente (DKd versus Kd) fue infección, 4,5% versus 2,6%.

La interrupción permanente del fármaco debido a una reacción adversa en pacientes que recibieron Kyprolis se produjo en un 21 % de los pacientes del brazo de DKd versus un 22% en el brazo de Kd. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento con Kyprolis fueron insuficiencia cardíaca (1,9%) y fatiga (1,8%) en el brazo de DKd e insuficiencia cardíaca (2,0%), hipertensión (2,0%) y lesión renal aguda (2,0%) en el brazo de Kd. Se interrumpió el tratamiento con Kyprolis debido a reacciones adversas en el 71% de los pacientes en el brazo de DKd versus un 63% en el brazo de Kd. Se redujo la dosis de Kyprolis debido a reacciones adversas en el 25% de los pacientes del brazo de DKd versus un 20% en el brazo de Kd.

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión después de la primera dosis de Kyprolis en un 13% en el brazo de DKd versus un 1% en el brazo de Kd.

La Tabla 22 resume las reacciones adversas en CANDOR.

Tabla 22: Reacciones Adversas (≥ 15%) en Pacientes que Recibieron DKd o Kd (Régimen de 20/56 mg/m²) en CANDOR

Reacciones Adversas	DKd dos veces a la semana (N = 308)		Kd dos veces a la semana (N = 153)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Reacción relacionada con la infusión ^a	41	12	28	5
Fatiga ^b	32	11	28	8
Pirexia	20	1,9	15	0,7
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio ^c	40 ^a	7	29	3,3
Neumonía	18 ^a	13	12	9
Bronquitis	17	2,6	12	1,3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Trombocitopenia ^d	37	25	30	16
Anemia ^e	33	17	31	14
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	32	3,8	14	0,7
Náuseas	18	0	13	0,7
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	31	18	28	13

Reacciones Adversas	DKd dos veces a la semana (N = 308)		Kd dos veces a la semana (N = 153)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos ¹	21	0	21	0
Díscnea	20	3.9	22	2.6
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	18	3.9	11	2.0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Dolor de espalda	16	1.9	10	1.3

DKd = Kyprolis, daratumumab y dexametasona; Kd = Kyprolis y dexametasona

^a La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión se basa en un conjunto de síntomas (como hipertensión, parestesia, erupción, mialgia, hipotensión, aumento de la presión arterial, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema de cara, hipersensibilidad, síncope, sibilancia, prurito en el ojo, edema palpebral, insuficiencia renal, hinchazón facial) relacionados con la infusión que se produjeron dentro de 1 día después de la administración de DKd o Kd.

^b La fatiga incluye fatiga y astenia.

^c La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto respiratorio superior.

^d La trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^e La anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de la hemoglobina.

^f La tos incluye tos y tos productiva.

^g Incluye reacciones adversas mortales.

Cofepri DICTAMINADOR MEDICO

1 ENE 2023

NOMBRE: *Rodrigo Riquelme*

FIRMA: *[Firma]*

Reacciones adversas que ocurren a una frecuencia de < 15%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, púrpura trombocitopénica trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular, paro cardíaco, falla cardíaca, cardiomiopatía, infarto al miocardio, isquemia de miocardio, taquicardia.
- **Trastornos oculares:** cataratas.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** dolor torácico, malestar.
- **Infecciones:** gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, septicemia, shock séptico, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Exploraciones complementarias:** alanina aminotransferasa elevada, creatinina en sangre elevada, proteína C reactiva elevada, fracción de eyección disminuida.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** deshidratación, hiperglucemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** dolor en una extremidad.
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible, neuropatía periférica.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad.
- **Trastornos renales y urinarios:** lesión renal aguda, insuficiencia renal, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** insuficiencia respiratoria aguda, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar.

DIVISION DE CONTRATOS

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción.
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, crisis hipertensiva.

EQUULEUS

La seguridad de Kyprolis 20/70 mg/m² una vez a la semana en combinación con daratumumab y dexametasona (DKd) se evaluó en EQUULEUS (ver Estudios Clínicos). Los pacientes recibieron Kyprolis por una mediana de duración de 66 semanas.

Se informaron reacciones adversas graves en un 48% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía (4.7%), infección del tracto respiratorio superior (4.7%), carcinoma basocelular (4.7%), influenza (3.5%), deterioro general del estado físico (3.5%) e hipercalcemia (3.5%). Se produjeron reacciones adversas mortales dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier tratamiento del estudio en un 3.5% de los pacientes, que murieron de deterioro general del estado físico, falla orgánica múltiple después de aspergilosis pulmonar y progresión de la enfermedad.

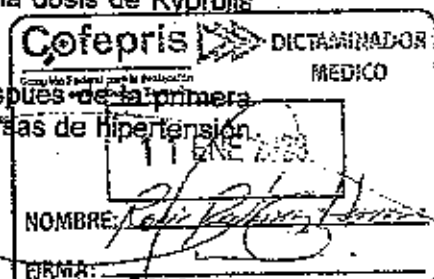
Se produjo discontinuación del tratamiento con Kyprolis en un 19% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que llevó a la interrupción del tratamiento fue la astenia (2%). Se produjo la interrupción del tratamiento de Kyprolis debido a reacciones adversas en un 77% de los pacientes. Se produjo la reducción de la dosis de Kyprolis debido a reacciones adversas en un 31% de los pacientes en DKd.

Las reacciones relacionadas con la infusión que se produjeron después de la primera dosis de Kyprolis fueron de un 11%. Se informó de reacciones adversas de hipertensión pulmonar en un 4.7% de los pacientes en EQUULEUS.

La Tabla 23 resume las reacciones adversas en EQUULEUS.

Tabla 23: Reacciones Adversas (≥ 15%) en Pacientes que Recibieron DKd (Régimen de 20/70 mg/m²) en EQUULEUS

Reacciones Adversas	DKd una vez a la semana (N = 85)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4 (%)
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático		
Trombocitopenia ^a	68	32
Anemia ^b	52	21
Neutropenia ^c	31	21
Linfopenia ^d	29	25
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración		
Fatiga ^e	54	18
Reacción relacionada con la infusión ^f	53	12
Pirexia	37	1.2



Reacciones Adversas	DKd una vez a la semana (N = 85)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4 (%)
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio ^a	53	3.5
Bronquitis	19	0
Nasofaringitis	18	0
Influenza	17	3.5
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	42	1.2
Vómito	40	1.2
Diarrea	38	2.4
Constipación	17	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Disnea	35	3.5
Tos ^b	33	0
Trastornos Vasculares		
Hipertensión	33	20
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	33	4.7
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	27	1.2
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo		
Dolor de espalda	25	
Dolor en una extremidad	15	

DKd = Kyprolis, daratumumab y dexametasona; Kd = Kyprolis y dexametasona

^a La trombocitopenia incluye disminución de recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^b La anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de la hemoglobina.

^c La neutropenia incluye el recuento de neutrófilos disminuido y neutropenia.

^d La linfopenia incluye recuento de linfocitos disminuido y linfopenia.

^e La fatiga incluye fatiga y astenia.

^f La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión se basa en un conjunto de síntomas (como hipertensión, púrpura, erupción, mialgia, hipotensión, aumento de la presión arterial, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema de cara, hipersensibilidad, síncope, sibilancia, prurito en el ojo, edema palpebral, insuficiencia renal, edema facial) relacionados con la infusión que se produjeron dentro de 1 día después de la administración de DKd.

^g La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto respiratorio superior viral.

^h La tos incluye tos y tos productiva.

Reacciones adversas que ocurren a una frecuencia de < 15%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, microangiopatía trombótica.
- Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca, isquemia de miocardio.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: síndrome de disfunción multiorgánica.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

- da, insuficiencia renal, dano
Colepista **EXAMINADOR**
 Gerente Geral para o Provedor **MEDICO**
 icos: **embolismo pulmonar,**
11 ENE 2003
NOME: *Renato Pomarico*
FIRMA: *[Signature]*
 10 de maio de 2003

Las reacciones adversas que ocurren con la monoterapia con Kyprolis se presentan en la Tabla 24.

Tabla 24: Reacciones Adversas ($\geq 20\%$) con Monoterapia de Kyprolis

Reacción Adversa	20/56 mg/m ² mediante infusión de 30 minutos (N = 24)		20/27 mg/m ² mediante infusión de 2-10 minutos (N = 598)	
	Todos los grados n (%)	Grados 3 a 5 n (%)	Todos los grados n (%)	Grados 3 a 5 n (%)
Fatiga	14 (58)	2 (8)	238 (40)	25 (4)
Disnea ^a	14 (58)	2 (8)	202 (34)	21 (4)
Pirexia	14 (58)	0	177 (30)	11 (2)
Trombocitopenia	13 (54)	13 (54)	220 (37)	152 (25)
Náusea	13 (54)	0	211 (35)	7 (1)
Anemia	10 (42)	7 (29)	291 (49)	141 (24)
Hipertensión ^b	10 (42)	3 (13)	90 (15)	22 (4)
Escalofrío	9 (38)	0	73 (12)	1 (< 1)
Cefalea	8 (33)	0	141 (24)	7 (1)
Tos ^c	8 (33)	0	134 (22)	2 (< 1)
Vómito	8 (33)	0	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	8 (33)	8 (33)	85 (14)	73 (12)
Insomnio	7 (29)	0	75 (13)	0
Mareo	7 (29)	0	64 (11)	5 (1)
Diarrea	6 (25)	1 (4)	160 (27)	8 (1)
Incremento de creatinina en sangre	6 (25)	1 (4)	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	5 (21)	0	118 (20)	1 (< 1)
Dolor de espalda	5 (21)	1 (4)	115 (19)	19 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	5 (21)	1 (4)	112 (19)	15 (3)
Disminución de apetito	5 (21)	0	89 (15)	2 (< 1)
Espasmos musculares	5 (21)	0	62 (10)	2 (< 1)
Dolor de pecho	5 (21)	0	20 (3)	1 (< 1)

^a Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.^b Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva, y emergencia hipertensiva.^c Tos incluye tos y tos productiva.

Reacciones Adversas que Ocurren a una Frecuencia de < 20%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, neutropenia.
- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, isquemia de miocardio.
- Trastornos del oído y laberínticos: tinnitus.
- Trastornos oculares: catarata, visión borrosa.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor de muelas.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, reacción en el sitio de infusión, falla orgánica múltiple, dolor.

NOMBRE: Rafael Rodríguez **COORDINADOR**
FIRMA: [Firma] **MEDICO**

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

- **Trastornos hepatobiliares:** falla hepática.
- **Infecciones:** bronquitis, bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, septicemia, infección del tracto urinario.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipercalemia, hiperglucemia, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo:** artralgia, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético de pecho, ~~mieloma~~ dolor en extremidades.
- **Trastornos del sistema nervioso:** hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, hemorragia pulmonar.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción.
- **Trastornos vasculares:** eventos embólicos y trombóticos, venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), hemorragia hipotensión.

Reacciones adversas Grado 3 o mayor ocurriendo con una incidencia de > 1% incluyen neutropenia febril, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor, sepsis, infección del tracto urinario, hiperglucemia, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal, edema pulmonar, e hipotensión.

La Tabla 25 describe las anomalías de laboratorio Grado 3 a 4 reportadas en una tasa de > 10% para pacientes que recibieron monoterapia de Kyprolis.

Tabla 25: Anomalías de Laboratorio Grado 3 a 4 (> 10%) con Monoterapia de Kyprolis

Anormalidad de Laboratorio	Kyprolis 20/56 mg/m ² (N = 24)	Kyprolis 20/27 mg/m ² (N = 598)
Disminución de linfocitos	15 (63)	151 (25)
Disminución de plaquetas	11 (46)	184 (31)
Disminución de hemoglobina	7 (29)	132 (22)
Disminución de la cuenta total de glóbulos blancos	3 (13)	71 (12)
Disminución de sodio	2 (8)	68 (12)
Disminución de la cuenta absoluta de neutrófilos	2 (8)	67 (11)

Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de Kyprolis. Dado que estas reacciones son reportadas de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco: síndrome hemolítico urémico (HUS, por sus siglas en inglés), reactivación de virus de la hepatitis B, perforación gastrointestinal, pericarditis e infección por *Streptococcus* incluyendo coriorretinitis, neumonitis, enterocolitis, viremia, obstrucción intestinal y pancreatitis aguda.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICASUso Pediátrico

La seguridad y efectividad de Kyprolis en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso Geriátrico

De los 2387 pacientes en estudios clínicos de Kyprolis, el 51% tenía 65 años o más, mientras que el 14% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos graves fue del 49% en pacientes de < 65 años de edad, del 58% en pacientes de 65 a 74 años de edad, y del 63% en pacientes de ≥ 75 años de edad. De los 308 pacientes en CANDOR que recibieron DKd, un 47% tenía 65 años o una edad superior, mientras que un 9% tenía 75 años o una edad superior. Se produjeron reacciones adversas fatales en el brazo de DKd de CANDOR en un 6% de los pacientes de < 65 años, un 14% de los pacientes entre 65 y 74 años y un 14% de los pacientes de ≥ 75 años (ver Reacciones secundarias y adversas). No se observaron diferencias generales en la efectividad entre los pacientes mayores y los más jóvenes.

Daño Hepático

Reducir la dosis de Kyprolis en un 25% en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total 1 a 1.5 x ULN o cualquier AST o bilirrubina total ≤ ULN y AST > ULN) o moderada (bilirrubina total > 1.5 a 3 x ULN y cualquier AST). No se ha establecido una dosis recomendada de Kyprolis para pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina total > 3 x ULN y cualquier AST) (ver Dosis y vía de administración y Farmacocinética).

La incidencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave combinados (22/35 o 63%) que en pacientes con función hepática normal (3/11 o 27%) (ver Precauciones generales y Farmacocinética).

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Carfilzomib es metabolizado principalmente a través de la actividad de las peptidasas y epóxido hidrolasas y, como resultado, es poco probable que el perfil farmacocinético de carfilzomib se vea afectado por la administración concomitante de inhibidores e inductores del citocromo P450. No se espera que carfilzomib pueda influenciar la exposición a otros fármacos.

ANEXOS**DIVISIÓN DE CONTRATOS**

Kyprolis® (carfilzomib)

Información para Prescribir Amplia

	Ciclos 13 y posteriores*										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Días 23 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenali-domida	25 mg diariamente en los Días 1 a 21										

* Kyprolis es administrado hasta el Ciclo 18, la lenalidomida y la dexametasona continúan a partir de esa semana.

Kyprolis en Combinación con Dexametasona

Régimen de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolis vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 27 (ver Estudios Clínicos). La dosis inicial recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1, Días 1 y 2. Si se tolera, escalar la dosis a 56 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8. Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de Kyprolis. Referir a la Información para Prescribir de dexametasona a fin de obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 27: Kyprolis 20/56 mg/m² Dos Veces a la Semana (Infusión de 30 minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

	Ciclos 2 y posteriores											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Una vez por semana un régimen de 20/70 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolis vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 28 (ver Estudios Clínicos). La dosis inicial recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1, Día 1. Si se tolera, escalar la dosis a 70 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8. Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de Kyprolis. Ver la Información para Prescribir de dexametasona a fin de obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 28: Kyprolis 20/70 mg/m² Una Vez a la Semana (Infusión de 30 Minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 2 a 9											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 10 y posteriores											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

Kyprolis en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona

Régimen de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolis por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 29 (ver Estudios Clínicos). La dosis inicial recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1, Días 1 y 2. De ser tolerado, la dosis deberá escalar a 56 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8, y de ahí en adelante. Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de Kyprolis y de 1 a 3 horas antes del daratumumab intravenoso. Ver la Información para Prescribir de daratumumab intravenoso y dexametasona si desea obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 29: Kyprolis 20/56 mg/m² Dos Veces por Semana (Infusión de 30 Minutos) en Combinación con Daratumumab Intravenoso y Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolls (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3 a 6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolls (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclos 7 y posteriores											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolls (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	-	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* En pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa una vez a la semana después de la primera semana.

Régimen de 20/70 mg/m² una vez por semana mediante infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolls por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 30 (ver Estudios Clínicos). La dosis inicial recomendada de Kyprolls es 20 mg/m² en el Ciclo 1, Día 1. De ser tolerado, la dosis deberá escalar a 70 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8, y de ahí en adelante. Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de Kyprolls y de 1 a 3 horas antes del daratumumab intravenoso. Ver la Información para Prescribir de daratumumab intravenoso y dexametasona si desea obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 30: Kyprolls 20/70 mg/m² Una Vez a la Semana (Infusión de 30 Minutos) en Combinación con Daratumumab intravenoso y Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolls (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-

	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3 a 6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclos 7 y posteriores											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* En pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa una vez a la semana después de la primera semana.

Monoterapia con Kyprolis

Régimen de 20/27 mg/m² dos veces por semana mediante infusión de 10 minutos

Administrar Kyprolis vía intravenosa mediante una infusión de 10 minutos (ver Estudios Clínicos). En los Ciclos 1 hasta el 12, administrar Kyprolis en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días como se muestra en la Tabla 31. A partir del Ciclo 13, administrar Kyprolis en los Días 1, 2, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Pre-medicar con dexametasona 4 mg oral o intravenoso 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Kyprolis en el Ciclo 1, posteriormente según se requiera para minimizar las reacciones de la infusión. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. Si se tolera, escalar la dosis a 27 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1 y de ahí en adelante. Continuar con Kyprolis hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Tabla 31: Monoterapia con Kyprolis 20/27 mg/m² Dos veces por Semana (Infusión de 10 Minutos)

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
Kyprolis (mg/m ²)*	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Información para Prescribir Amplia

Régimen de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante infusión de 30 minutos

Tabla 32: Monoterapia con Kyprolis 20/56 mg/m² Dos veces por Semana (Infusión de 30 Minutos)

^a Se requiere pre-medicación con dexametasona para cada dosis de Kypriol en el Ciclo 1.

Precauciones de administración**Hidratación**

Se requiere una hidratación adecuada antes de la dosificación en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. Considere la hidratación tanto con líquidos orales (30 mL por kg por lo menos 48 horas antes del Ciclo 1, Día 1) como líquidos por vía intravenosa (250 mL a 500 mL de solución intravenosa apropiada antes de cada una de las dosis del Ciclo 1). Si se requiere, administre adicionalmente de 250 mL a 500 mL de solución por vía intravenosa después de la administración de Kyprolis. Continuar con la hidratación por vía intravenosa y/o oral, según sea necesario en los ciclos posteriores.

Monitorizar a los pacientes por evidencia de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales del paciente, especialmente en pacientes con o en riesgo de insuficiencia cardíaca (consulte Precauciones generales).

Monitorización de electrolitos

Durante el tratamiento con Kyprolis se deberá monitorizar regularmente los niveles de potasio sérico (ver Reacciones secundarias y adversas).

Premedicaciones y medicamentos concomitantes

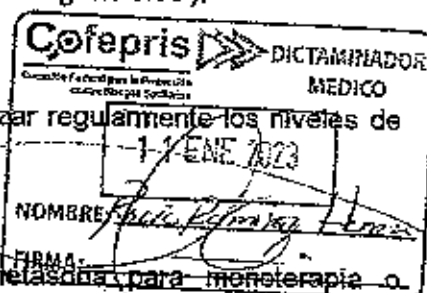
Pre medicar con la dosis recomendada de dexametasona para monoterapia o dexametasona administrada como parte de la terapia en combinación. Administrar dexametasona vía oral o intravenosa por lo menos 30 minutos, pero no más de 4 horas antes de todas las dosis de Kyprolis durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones a la infusión. (ver Precauciones generales). Reinicie la premedicación con dexametasona si se presentan estos síntomas durante los ciclos subsiguientes.

Proporcione tromboprolifaxis para los pacientes tratados con Kyprolis en combinación con otras terapias (ver Precauciones generales).

Se debe considerar la profilaxis antiviral para reducir el riesgo de reactivación del herpes zoster (ver Reacciones secundarias y adversas).

Modificaciones de la Dosis para Reacciones Adversas

En la Tabla 33 se muestran las medidas y modificaciones de dosis recomendadas para Kyprolis. Las reducciones en el nivel de dosis se presentan en la Tabla 34. Ver la Información para Prescribir de lenalidomida, daratumumab intravenoso y dexametasona, respectivamente, para ver las modificaciones recomendadas de dosificación asociadas con cada producto.



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Tabla 33: Modificaciones de la Dosis para Reacciones Adversas

Toxicidad Hematológica (ver Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas)	Medidas Recomendadas
CAN menos de $0.5 \times 10^9/L$	- Detener la dosis - Si se observa recuperación mayor o igual que $0.5 \times 10^9/L$, continuar con el mismo nivel de dosis - Para reducciones subsecuentes menor de $0.5 \times 10^9/L$, seguir las recomendaciones antes mencionadas y considerar 1 nivel en reducción de dosis al reiniciar con Kyprolis®
Neutropenia febril: CAN menor de $0.5 \times 10^9/L$ y temperatura oral mayor que $38.5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas mayor a $38.0^\circ C$ por 2 horas	- Detener la dosis - Si la CAN regresa a valores basales y la fiebre desaparece, reanudar en el mismo nivel de dosis
Plaquetas menor a $10 \times 10^9/L$ o evidencia de sangrado con trombocitopenia	- Detener la dosis - Si hay recuperación a mayor o igual que $10 \times 10^9/L$ y/o el sangrado está controlado, continuar con el mismo nivel de dosis - En reducciones subsecuentes en plaquetas, menor que $10 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones indicadas arriba y considerar 1 reducción en nivel de dosis cuando se reinicie Kyprolis®
Toxicidad Renal (ver Precauciones generales)	Medidas Recomendadas
- Creatinina sérica igual o mayor a 2 veces la basal, o - Depuración de creatinina menor a $15 mL/min$ o disminuciones en la depuración de creatinina menor o igual que 50% sobre el valor basal o necesidad de hemodiálisis	- Detener la dosis y monitorizar continuamente la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) - Si es atribuible a Kyprolis, reanudar cuando la función renal se haya recuperado al 25% de la capacidad basal, iniciando con 1 dosis reducida en un nivel® - Si no es atribuible a Kyprolis, la dosis puede ser reanudada a discreción del proveedor de atención médica - Para pacientes en hemodiálisis recibiendo Kyprolis, la dosis se administrará después del procedimiento de hemodiálisis

Cofepris

DETERMINADOR
MEDICO

NOMBRE:

FIRMA:

Otra Toxicidad No-hematológica (ver Reacciones secundarias y adversas)	Medida Recomendada
Para cualquier otro tipo de toxicidad no hematológica, severas o que ponen en riesgo la vida^b	- Detener la dosis hasta su resolución o hasta que se retome a la situación basal - Considere la posibilidad de reiniciar el siguiente tratamiento programado a una reducción en el nivel de dosis^a

CAN = cuenta absoluta de neutrófilos

^a Ver Tabla 34 para reducciones del nivel de la dosis.^b Grados 3 y 4.

Tabla 34: Reducciones del Nivel de la Dosis para Reacciones Adversas

Régimen	Dosis	Primera Reducción de la Dosis	Segunda Reducción de la Dosis	Tercera Reducción de la Dosis
Kyprolis y Dexametasona ○ Kyprolis, Daratumumab y Dexametasona (una vez por semana)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ^{2a}	36 mg/m ^{2a}
Kyprolis y Dexametasona ○ Kyprolis, Daratumumab y Dexametasona ○ Monoterapia con Kyprolis (dos veces por semana)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
Kyprolis, Lenalidomida y Dexametasona ○ Monoterapia con Kyprolis (dos veces por semana)	27 mg/m ²	20 mg/m ²		

Nota: Los tiempos de infusión permanecen sin cambio durante la (s) reducción(es) en la dosis.

^a Si la toxicidad persiste, discontinuar el tratamiento con Kyprolis.Modificación de Dosis para Daño Hepático

Para pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total 1 a 1.5 × ULN o cualquier AST o bilirrubina total ≤ ULN y AST > ULN) o moderado (bilirrubina total > 1.5 a 3 × ULN y cualquier AST), reduzca la dosis de Kyprolis en 25% (ver Uso en poblaciones específicas y farmacocinética).

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

223300EL070342

7. Administre Kyprolis directamente por infusión intravenosa o en una bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL con Dextrosa al 5% Inyectable. No debe ser administrado como bolo intravenoso.
8. Cuando se administre en una bolsa intravenosa, utilice una aguja de calibre 21 o mayor (aguja con diámetro externo de 0.8 mm o menor) para retirar del frasco ampola la dosis calculada y diluya en una bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL con Dextrosa al 5% Inyectable, (con base en la dosis total calculada y el tiempo de infusión). No diluya Kyprolis con solución salina normal.
9. Purgue la vía de administración intravenosa con solución salina normal o con Dextrosa al 5%, inmediatamente antes y después de la administración de Kyprolis.
10. No mezcle Kyprolis ni lo administre mediante una infusión con otros medicamentos.

Las estabilidades de Kyprolis reconstituido bajo varias condiciones de temperatura y contenedor se muestran en la Tabla 35.

Tabla 35: Estabilidad de Kyprolis Reconstituido

Condiciones de Almacenaje de Kyprolis Reconstituido	Estabilidad ^a por Contenedor		
	Vial	Jeringa	Bolsa Intravenosa (D5W ^b)
Refrigerado (2°C a 8°C)	24 horas	24 horas	24 horas
Temperatura Ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas	4 horas

^a Tiempo total desde la reconstitución a la administración no debe exceder 24 horas.

^b 5% Dextrosa Inyectable

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Posterior a una dosis de 200 mg de Kyprolis administrada por error, se ha reportado inicio agudo de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia, y linfopenia.

Se desconoce el antídoto específico para la sobredosificación con carfilzomib. En caso de sobredosificación, monitoree a los pacientes por reacciones adversas y proporcione tratamiento de apoyo según sea apropiado.

15. PRESENTACIÓN

Para inyección: 60 mg como polvo liofilizado en un frasco ampola de una sola dosis para reconstitución.

Kyprolis  **DICTAMINADOR MEDICO**

Clasificación Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

11 ENE 2023

NOMBRE: Rafael R. R. R.

FIRMA: [Firma]

Kyprolis® (carfilzomib)

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Kyprolis

Los frascos ampolla no abiertos deberán mantenerse en refrigeración (2°C a 8°C). Conserve el frasco ampolla en su caja para protegerlo de la luz.

Solución reconstituida

El tiempo transcurrido desde la reconstitución a la administración no debe exceder 24 horas. Almacene la solución reconstituida en el frasco ampolla, jeringa o bolsa de infusión en refrigeración (2°C a 8°C) hasta por 24 horas o a temperatura ambiente (15°C a 30°C) durante un máximo de 4 horas.

Los frascos ampolla de Kyprolis no contienen conservantes antimicrobianos y están destinados a un solo uso. Se deben observar las medidas asépticas apropiadas.

Cualquier producto no usado o material de desperdicio deberá ser desechado de acuerdo con los requerimientos o normas locales.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Este medicamento deberá ser prescrito por médicos especialistas en oncología y hematología.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo y lactancia.

No se administre a menores de 18 años.

Uterotona exclusiva para el médico.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx ó farmacovigilanciamex@amgen.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Representante Legal:

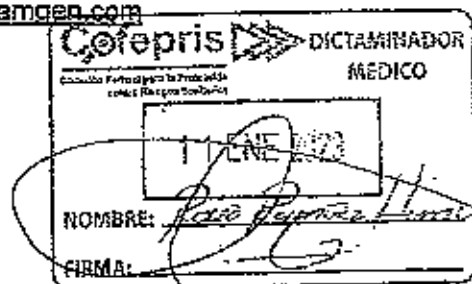
Amgen México S.A. de C.V.

Av. Vasco de Quiroga No. 3000, Piso 4,

Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón,

Ciudad de México, México.

®Marca Registrada



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

22320056870242

SIN TEXTO

Kyprolis® (carfilzomib)

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Kyprolis®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Carfilzomib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Kyprolis es un polvo liofilizado blanco a blanquecino estéril para solución para inyección/mediante infusión.

El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Carfilzomib	60 mg
Excipiente	cbp.



4. INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario

Kyprolis está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia en combinación con:

- lenalidomida y dexametasona; o
- dexametasona; o
- daratumumab y dexametasona.

Kyprolis está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario, y que hayan recibido una o más líneas de terapia.

5. CONTRAINDICACIONES

Kyprolis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a carfilzomib o sus derivados, o cualquier excipiente en la formulación.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Toxicidades Cardíacas

Se han producido nuevos casos o empeoramiento de insuficiencia cardíaca pre-existente (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución en la fracción de eyección), cardiomiopatía, isquemia e infarto al miocardio incluyendo fatalidades, posteriores a la administración de Kyprolis. Algunos eventos

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron durante el curso de la terapia con Kyprolis. Ha ocurrido muerte por paro cardíaco a un día de la administración de Kyprolis. En estudios aleatorizados, abiertos, multicéntricos para terapias de combinación, la incidencia de eventos por falla cardíaca fue 8% y la de las arritmias fue 8% (la mayoría de las cuales fueron por fibrilación auricular y taquicardia sinusal) (ver Reacciones secundarias y adversas).

Monitorizar a los pacientes para detectar signos o síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si se sospecha de toxicidad cardíaca. Interrumpir el tratamiento con Kyprolis en caso de eventos adversos cardíacos Grado 3 o 4, hasta que se alcance la recuperación y evaluar el reiniciar el tratamiento con Kyprolis con una reducción de dosis con base en una evaluación de beneficio/riesgo (ver Dosis y vía de administración).

Mientras que por un lado se requiere hidratación adecuada previa a cada dosificación en el Ciclo 1, por otro lado, se debe monitorear a todos los pacientes para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente pacientes en riesgo de insuficiencia cardíaca. Ajustar la ingesta total de fluidos según sea lo apropiado clínicamente, en pacientes con insuficiencia cardíaca basal o quienes estén en riesgo de insuficiencia cardíaca (ver Dosis y vía de administración).

El riesgo de falla cardíaca se incrementa en pacientes ≥ 75 años de edad en comparación con los pacientes más jóvenes. En los ensayos clínicos no participaron pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III y IV conforme a la NYHA, infarto al miocardio reciente, y aquellos con alteraciones en la conducción, anemia o arritmias no tratadas. Estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de complicaciones cardíacas; para estos pacientes, complete una evaluación médica integral (incluyendo el control de la presión sanguínea y el manejo de líquidos) antes de empezar el tratamiento con Kyprolis o bien permanecer bajo un seguimiento cercano [ver Uso en poblaciones específicas (Uso Geriátrico)].

Kyprolis®		DICTAMINADOR
		MEDICO
NOMBRE: <i>Rafael H. H. H.</i>		
FIRMA: <i>[Firma]</i>		

Falla Renal Aguda

Se han producido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido fatales. Los eventos adversos de insuficiencia renal (incluyendo falla renal) han ocurrido en aproximadamente 9% de los pacientes que recibieron Kyprolis. La falla renal aguda fue reportada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron monoterapia con Kyprolis. El riesgo de falla renal fatal fue mayor en pacientes con una depuración de creatinina estimada basal reducida (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault).

Monitorizar la función renal con mediciones regulares de creatinina sérica y/o estimado de depuración de creatinina. Reducir o interrumpir la dosis según sea apropiado (ver Dosis y vía de administración).

Síndrome de Lisis Tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (TLS por sus siglas en inglés), incluyendo resultados fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Pacientes con

mieloma múltiple y elevada carga tumoral deben ser considerados con mayor riesgo de TLS.

Se sugiere administrar fluidos orales e intravenosos antes de la administración de Kyprolis en el Ciclo 1 y en los ciclos subsecuentes según se requiera. Considerar el uso de fármacos para reducir el ácido úrico en pacientes con alto riesgo para TLS. Monitorizar TLS durante el tratamiento y de presentarse resolvió de inmediato incluyendo la interrupción del tratamiento con Kyprolis hasta la resolución del TLS (ver Dosis y vía de administración).

Toxicidad Pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS por sus siglas en Inglés) e insuficiencia respiratoria aguda en aproximadamente un 2% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Además, se produjo enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda, tal como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos eventos fueron fatales. En la eventualidad de toxicidad pulmonar inducida por fármaco, discontinuar Kyprolis.

Hipertensión Pulmonar

Se reportó hipertensión arterial pulmonar en aproximadamente 2% de los pacientes que recibieron Kyprolis, con Grado 3 o mayor en menos del 1%.

Evaluar con escaneo cardíaco y/u otras pruebas según lo indicado. Interrumpir el uso de Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que esta condición se haya resuelto o haya regresado a condiciones basales y considerar si se reinicia Kyprolis con base a una valoración de beneficio/riesgo.

Disnea

La disnea fue reportada en el 25% de los pacientes tratados con Kyprolis, con Grado 3 o mayor en el 4%.

Evaluar los casos de disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Interrumpir el uso de Kyprolis en los casos de disnea Grado 3 y 4 hasta que se resuelvan o hayan regresado a condiciones basales. Considerar si se reinicia Kyprolis con base a una valoración del riesgo/beneficio [ver Dosis y vía de administración y reacciones secundarias y adversas (Experiencia en estudios clínicos)].

Hipertensión

La hipertensión, incluyendo crisis y emergencia hipertensiva, ha sido observada con Kyprolis. En ASPIRE, la incidencia de eventos de hipertensión fue del 17% en el brazo KRd versus 9% en el brazo Rd. En ENDEAVOR, la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el brazo Kd versus 11% en el brazo Vd. En CANDOR, la incidencia de eventos de hipertensión fue 31% en el brazo DKd versus 27% en el brazo Kd. Algunos de estos eventos han sido fatales.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Se sugiere optimizar la presión sanguínea antes de comenzar con Kyprolis. Monitorizar la presión sanguínea regularmente en todos los pacientes en tratamiento con Kyprolis. Si la hipertensión no puede ser controlada adecuadamente, se deberá interrumpir Kyprolis y evaluar. Considerar si se reinicia Kyprolis con base en evaluación de beneficio/riesgo.

Trombosis Venosa

Eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) han sido observados con Kyprolis. En ASPIRE, con tromboprolifaxis usada en ambos brazos, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los primeros 12 ciclos fue de 13% en el brazo KRd versus 6% en el brazo Rd. En ENDEAVOR, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1 a 6 fue de 9% en el brazo Kd versus 2% en el brazo Vd. Con la monoterapia de Kyprolis, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue 2%.

Proporcione tromboprolifaxis para pacientes que están siendo tratados con Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona, con dexametasona; o con daratumumab intravenoso y dexametasona. Seleccione el régimen de tromboprolifaxis basado en los riesgos subyacentes de los pacientes.

Para los pacientes que usan anticonceptivos orales o anticoncepción hormonal asociado con un riesgo de trombosis, considere anticoncepción no hormonal durante el tratamiento cuando Kyprolis se administra en combinación (ver Restricciones de uso) durante el embarazo y la lactancia).

Reacciones a la Infusión

Han ocurrido reacciones relacionadas con la infusión incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes recibiendo Kyprolis. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, enrojecimiento facial, edema facial, edema laríngeo, vómito, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, dolor torácico o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente después o dentro de las 24 horas posteriores a la administración de Kyprolis. Administrar dexametasona previo a la administración de Kyprolis puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones relacionadas con la infusión (ver Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

Hemorragia

Se han reportado casos de hemorragia grave o fatal en pacientes tratados con Kyprolis (ver Reacciones secundarias y adversas). Los eventos hemorrágicos han incluido hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. La hemorragia puede ser espontánea y la hemorragia intracraneal ha ocurrido sin trauma. Se ha reportado hemorragia en pacientes con recuentos plaquetarios bajos o normales. La hemorragia también se ha reportado en pacientes que no estaban en terapia antiplaquetaria o anticoagulación.

Cofepris  **DICTAMINADOR MEDICO**

CONSEJO NACIONAL DE SALUD

Nombre: Dr. [Firma]

Firma: [Firma]

Evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de sangre. Reducir o suspender la dosis según sea apropiado (ver Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

Trombocitopenia

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir plaquetario que se observa entre el día 8 y el día 15 de cada ciclo de 28 días, con una recuperación en la cuenta de plaquetas a cifras basales que ocurre usualmente al inicio del ciclo subsecuente (ver Reacciones secundarias). Se reportó trombocitopenia en aproximadamente 32% de los pacientes en los estudios clínicos con Kyprolis. Puede ocurrir hemorragia (ver Reacciones secundarias y adversas).

Monitorizar frecuentemente el recuento de plaquetas durante el tratamiento con Kyprolis. Reducir o suspender la dosis según sea apropiado (ver Dosis y vía de administración).

Toxicidad Hepática y Falla Hepática

Se han reportado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales (2%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede causar incremento en los niveles de transaminasas séricas (ver Reacciones secundarias y adversas).

Monitorizar regularmente las enzimas hepáticas independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la dosis según sea apropiado (ver Dosis y vía de administración).

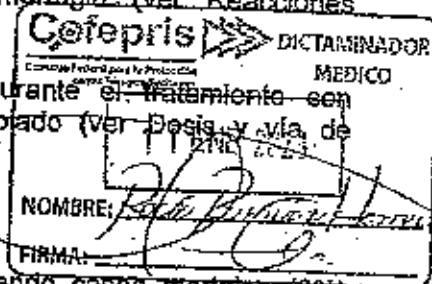
Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (TTP/HUS, por sus siglas en inglés) en pacientes que han recibido Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido fatales.

Monitorizar signos y síntomas de TTP/HUS. Si se sospechan estos diagnósticos, se deberá suspender Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de TTP/HUS, se puede reiniciar el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad en pacientes con TTP/HUS al reiniciar la terapia con Kyprolis.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes recibiendo Kyprolis. PRES, previamente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS), es un trastorno neurológico, el cual puede presentarse con convulsiones, cefalea, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia, y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuro-radiológicas (MRI). Interrumpir Kyprolis si se sospecha de PRES y evaluar. Se desconoce la seguridad al reiniciar la terapia con Kyprolis en pacientes que previamente experimentaron PRES.



22330061870242

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Se ha informado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés), que puede ser mortal, con Kyprolis. Además de Kyprolis, existen otros posibles factores que pueden contribuir a su ocurrencia, como terapia inmunosupresiva anterior o concurrente que puede causar inmunosupresión.

Considere la existencia de PML en cualquier paciente con nuevos signos o síntomas neurológicos o cambios en los preexistentes. Si se sospecha de PML, interrumpa la administración de Kyprolis e inicie la evaluación de PML incluida una consulta neurológica.

Incremento en las Toxicidades Fatales y Graves en Combinación con Melfalán y Prednisona en Pacientes Recientemente Diagnosticados No elegibles para Trasplante.

En CLARION, un estudio clínico de 955 pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, aleatorizados a Kyprolis (20/36 mg/m² con infusión de 30 minutos dos veces a la semana por cuatro de cada ciclo de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), se observó una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas graves (50% versus 42%) en el brazo KMP comparado con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado incluyendo falla cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), falla renal aguda (14% versus 6%), y disnea (18% versus 9%). Este estudio no alcanzó su medición primaria de superioridad en la supervivencia libre de progresión (TTP) para el brazo KMP. Kyprolis, en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple de reciente diagnóstico.

Toxicidad Embrio-Fetal

Según el mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejas embarazadas durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² basada en el área de superficie corporal causó pérdida post-implantación y una disminución en el peso fetal.

Advierta a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Advierta a las mujeres con potencial reproductivo que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kyprolis y durante los 6 meses posteriores a la dosis final. Advierta a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kyprolis y durante los 3 meses posteriores a la dosis final (ver Uso en poblaciones específicas y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis, y sobre la fertilidad).

Efectos en la Habilidad para Manejar u Operar Maquinaria

Informe a los pacientes que Kyprolis puede causar fatiga, mareo, desmayos y/o reducción de la presión arterial. Advierta a los pacientes de no manejar ni operar maquinaria si presentan alguno de estos síntomas.

COPIA DE LA RECETA

DICTAMINADOR MEDICO

NOMBRE: *Rodrigo R. R. R.*

FIRMA: *[Firma]*

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Resumen del Riesgo

Kyprolis puede causar daño fetal en base a los hallazgos en estudios con animales y su mecanismo de acción. No hay datos disponibles sobre el uso de Kyprolis en mujeres embarazadas para evaluar los riesgos asociados con los medicamentos. Kyprolis causó letalidad fetal embrionaria en conejos a dosis más bajas que la dosis clínica (ver Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis, y sobre la fertilidad). Aconseje a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo estimado de fondo de defectos mayores al nacimiento y de abortos espontáneos para la población indicada. ~~Todos los embarazos~~ tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida y otros resultados adversos.

Lactancia

Resumen de Riesgo

No hay información en relación con la presencia de Kyprolis en la leche materna humana, los efectos sobre el niño en lactancia, o los efectos sobre la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el niño amamantado, se aconseja a las mujeres lactando que no amamenten durante el tratamiento con Kyprolis y durante las 2 semanas posteriores al tratamiento.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo.

Basándose en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

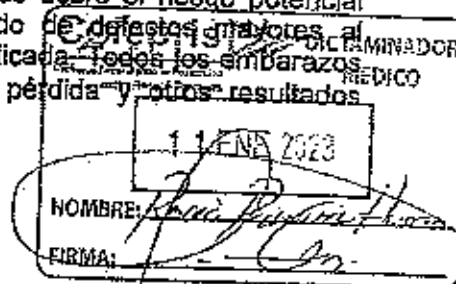
Pruebas de embarazo

Realice pruebas de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis.

Anticoncepción

Mujeres

Informar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kyprolis y durante al menos 6 meses después de la dosis final.



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

223300E1670242

Hombres

Advertir a los hombres con parejas sexuales femeninas con potencial reproductivo, que usen un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kyprollis y durante al menos 3 meses después de la dosis final.

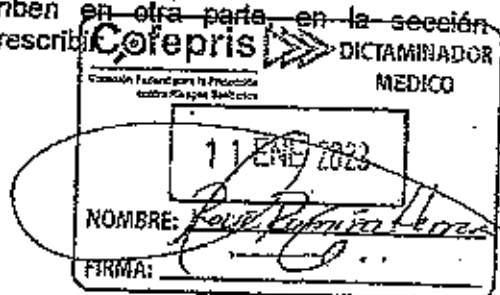
Infertilidad

Con base en el mecanismo de acción, Kyprollis puede tener un efecto sobre la fertilidad del hombre o la mujer (ver Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis, y sobre la fertilidad). No hay datos sobre el efecto de Kyprollis sobre la fertilidad en humanos.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otra parte, en la sección Precauciones Generales de la información para prescribir.

- Toxicidades Cardíacas
- - Falta Renal Aguda
- - Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión Pulmonar
- Disnea
- Hipertensión
- Trombosis Venosa
- Reacciones Relacionadas con la Infusión
- Hemorragia
- Trombocitopenia
- Toxicidad Hepática y Falta Hepática
- Microangiopatía Trombótica
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible.
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

**Experiencia de Estudios Clínicos**

Dado que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparados con índices en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

La población de seguridad agrupada descrita en *Precauciones generales* refleja la exposición a Kyprollis en 1789 pacientes, administrado en combinación con otros medicamentos en ASPIRE, ENDEAVOR, A.R.R.O.W. y CANDOR. Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en al menos un 20% de los pacientes que recibieron Kyprollis combinado con otros fármacos fueron anemia, diarrea, fatiga, hipertensión, piroxia, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia, tos, disnea e insomnio.

Kyprolis en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

La seguridad de Kyprolis 20/27 mg/m² dos veces a la semana en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) fue evaluada en ASPIRE. La mediana del número de ciclos iniciados fue 22 ciclos para el brazo KRd y 14 ciclos para el brazo Rd.

Ocurrieron muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días desde la última dosis de cualquier terapia en el brazo KRd en 45/392 (12%) pacientes comparado con 42/389 (11%) pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de los 30 días desde la última dosis de cualquier terapia Rd. La causa más frecuente de muerte en pacientes (%) en los dos brazos (KRd versus Rd) incluyó infección 12 (3%) versus 11 (3%), cardíaca 10 (3%) versus 9 (2%), y otras reacciones adversas 23 (6%) versus 22 (6%). Se reportaron reacciones adversas graves en 65% de los pacientes en el brazo de KRd y 57% de los pacientes en el brazo de Rd. Las reacciones adversas graves más frecuentes reportadas en el brazo de KRd en comparación con el brazo de Rd fueron neumonía (17% versus 13%), infección del tracto respiratorio (4% versus 2%), pirexia (4% versus 3%), y embolismo pulmonar (3% versus 2%). La interrupción debida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 33% en el brazo KRd versus el 30% en el brazo Rd. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de Kyprolis ocurrieron en el 12% de los pacientes y las reacciones más comunes incluyeron neumonía (1%), infarto de miocardio (0.8%) e infección del tracto respiratorio superior (0.8%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 7% en el brazo KRd versus el 4% en el brazo Rd.

La Tabla 1 resume las reacciones adversas en los primeros 12 ciclos en ASPIRE.

Tabla 1: Reacciones Adversas que Ocurrieron en los Ciclos 1 a 12 (≥ 10%) en Pacientes que Recibieron KRd (Régimen de 20/27 mg/m²) en ASPIRE

Reacciones Adversas	KRd (N = 392) n (%)		Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Estreñimiento	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Náusea	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pirexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema periférico	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Astenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Reacciones Adversas	KRd (N = 392) n (%)		Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronquitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Infección viral del tracto respiratorio superior	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición				
Hipocalcemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiperglucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Espasmos musculares	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Dolor de Espalda	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatías periféricas ^b	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos				
Tos ^c	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Disnea ^d	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Trastornos Vasculares				
Eventos trombóticos y embólicos ^e	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
Hipertensión ^f	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = Kyprolis, lenalidomida, y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona

^a Neumonía incluye neumonía y bronconeumonía.

^b Neuropatías periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial, y neuropatía periférica motora.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Eventos venosos trombóticos y embólicos, incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, trombosis venosa de extremidad, síndrome post-trombótico, trombosis venosa.

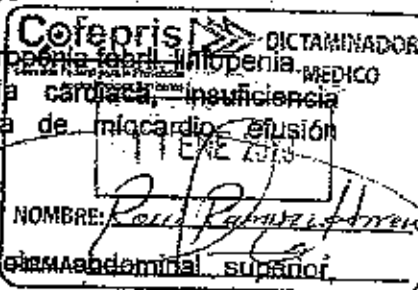
^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva.

Hubo 274 (70%) pacientes en el brazo KRd que recibieron tratamiento más allá del Ciclo 12. No hubo nuevas reacciones adversas clínicamente relevantes que emergieran en los ciclos de tratamiento posteriores.

Kyprolis®
 DICTAMINADOR
 MEDICO
 11 ENE 2023
 NOMBRE: *Roberto...*
 FIRMA: *[Firma]*

Reacciones Adversas que ocurren a una Frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, linfopenia, anemia, trombocitopenia, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, isquemia de miocardio, efusión pericárdica.
- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, isquemia de miocardio, efusión pericárdica.
- Trastornos del oído y laberínticos: sordera, tinnitus.
- Trastornos oculares: catarata, visión borrosa.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor de muelas, edema abdominal superior.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: escalofríos, reacción en el sitio de infusión, falla orgánica múltiple, dolor.
- Infecciones: colitis por *Clostridium difficile*, influenza, infección pulmonar, rinitis, septicemia, infección del tracto urinario, infección viral.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hipercalemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular, mialgia.
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia.
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio.
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal.
- Trastornos respiratorios, torácicos y medlaísticos: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito.
- Trastornos vasculares: trombosis de vena profunda, hemorragia, hipotensión.



Las reacciones adversas Grado 3 o mayor que ocurrieron durante los Ciclos 1 a 12 con una diferencia sustancial ($\geq 2\%$) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipocalcemia e hipofosfatemia.

La Tabla 2 describe las anomalías de laboratorio Grado 3 a 4 reportadas en ASPIRE.

Tabla 2: Anomalías de Laboratorio Grado 3 a 4 ($\geq 10\%$) durante los Ciclos 1 a 12 en Pacientes que Recibieron KRd (Régimen de 20/27 mg/m²) en ASPIRE

Anormalidad de Laboratorio	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Disminución de linfocitos	182 (46)	119 (31)
Disminución de la cuenta absoluta de neutrófilos	152 (39)	141 (36)
Disminución de fósforo	122 (31)	106 (27)
Disminución de plaquetas	101 (26)	59 (15)
Disminución de la cuenta total de glóbulos blancos	97 (25)	71 (18)
Disminución de hemoglobina	58 (15)	68 (18)

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Anormalidad de Laboratorio	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Aumento de glucosa	53 (14)	30 (8)
Disminución de potasio	41 (11)	23 (6)

KRd = Kyprolis, lenalidomida, y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona

Kyprolis en Combinación con Dexametasona

La seguridad de Kyprolis en combinación con dexametasona fue evaluada en dos estudios abiertos, aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.).

ENDEAVOR

La seguridad de Kyprolis 20/56 mg/m² dos veces a la semana en combinación con dexametasona (Kd) se evaluó en ENDEAVOR. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 48 semanas en el grupo de Kd y 27 semanas en el brazo de bortezomib/dexametasona (Vd).

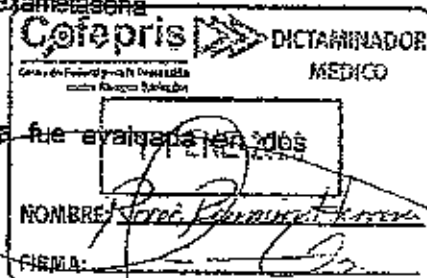
Ocurrieron muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días del último tratamiento de estudio en 32/463 (7%) pacientes en el brazo de Kd y 21/456 (5%) pacientes en el brazo de Vd. Las causas de muerte que ocurrieron en pacientes (%) en los dos brazos (Kd versus Vd) incluyeron cardíaca 4 (1%) versus 5 (1%), infecciones 8 (2%) versus 8 (2%), progresión de la enfermedad 7 (2%) versus 4 (1%), pulmonar 3 (1%) versus 2 (< 1%), renal 1 (< 1%) versus 0 (0%), y otros eventos adversos 9 (2%) versus 2 (< 1%).

Se reportaron reacciones adversas graves en 59% de los pacientes en el brazo de Kd y 40% de los pacientes en el brazo de Vd. En ambos brazos, la neumonía fue la reacción adversa grave más frecuentemente reportada (8% versus 9%). La discontinuación debida a cualquier reacción adversa ocurrió en 29% en el brazo de Kd versus 26% en el brazo de Vd. La reacción adversa más frecuente que llevó a la discontinuación fue insuficiencia cardíaca en el brazo de Kd (n = 8, 2%) y neuropatía periférica en el brazo de Vd (n = 22, 5%). La incidencia de eventos de falla cardíaca fue de 11% en el brazo Kd versus 3% en el brazo Vd.

Las reacciones adversas en los primeros 6 meses de la terapia que ocurrieron en una tasa de 10% o más en el brazo Kd se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones Adversas (≥ 10%) Ocurriendo en los Meses 1 a 6 en Pacientes que Recibieron Kd (Régimen de 20/56 mg/m²) en ENDEAVOR

Reacción Adversa	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
	Cualquier Grado	Grado ≥ 3	Cualquier Grado	Grado ≥ 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)



Reacción Adversa	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
	Cualquier Grado	Grado ≥ 3	Cualquier Grado	Grado ≥ 3
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	117 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Náusea	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Constipación	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
Neuropatías periféricas ^b	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos				
Disnea ^c	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos ^d	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ^e	83 (18)	30 (6)	33 (7)	12 (3)

Kd = Kyprolis y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona

^a La trombocitopenia incluye disminución de cuenta de plaquetas y trombocitopenia

^b Neuropatías periféricas incluyen neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial, neuropatía periférica motora.

^c Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^d Tos incluye tos y tos productiva.

^e Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva, y emergencia hipertensiva.

La tasa de evento de neuropatía periférica ≥ Grado 2 en el brazo de Kd fue de 7% (IC 95%: 5, 9) versus 35% (IC 95%: 31, 39) en el brazo Vd.

Reacciones Adversas que Ocurren a una Frecuencia de < 10%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación atrial, paro cardíaco, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, isquemia de miocardio, palpitaciones, taquicardia.

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Kyprolis® (carfilzomib)

Información para Prescribir Reducida

Cofepris  **DICTAMINADOR MEDICO**

Comisión Fisiología y Farmacología
Comisión Diagnóstico y Tratamiento

11 EN 2023

NOMBRE: Rocio Pineda

- **Trastornos del oído y laberínticos:** tinnitus
- **Trastornos oculares:** catarata, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor de muelas.
- **Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:** dolor de pecho, escalofríos, enfermedad parecida a la influenza, reacciones en el sitio de infusión (incluyendo inflamación, dolor, y eritema), malestar, dolor.
- **Trastornos hepatobiliares:** colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia.
- **Trastornos del sistema inmune:** hipersensibilidad al fármaco.
- **Infecciones:** bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, neumonía, rinitis, septicemia, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución de apetito, deshidratación, hipercalcemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** debilidad muscular, dolor musculoesquelético de pecho, dolor musculoesquelético, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, mareo, hipoestesia, parestesia, síndrome de encefalopatía posterior reversible.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos:** síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancias.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, erupciones.
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, enrojecimiento, hipotensión.

La Tabla 4 describe anomalías de laboratorio Grado 3 a 4 reportadas en una tasa de $\geq 10\%$ en el brazo Kd.

Tabla 4: Anomalías de Laboratorio Grado 3 a 4 ($\geq 10\%$) en los Meses 1 a 6 en Pacientes que recibieron Kd (Régimen de 20/56 mg/m²) en ENDEAVOR

Anormalidad de Laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Disminución de linfocitos	249 (54)	180 (40)
Incremento del ácido úrico	244 (53)	198 (43)
Disminución de hemoglobina	79 (17)	88 (15)
Disminución de plaquetas	85 (18)	77 (17)
Disminución de fósforo	74 (16)	61 (13)

Anormalidad de Laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Disminución en la depuración de creatinina ^a	65 (14)	49 (11)
Incremento de potasio	55 (12)	21 (5)

Kd = Kyprolis y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona

^a Calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault.

A.R.R.O.W.

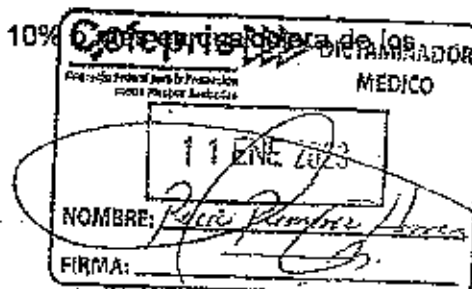
La seguridad de Kyprolis en combinación con dexametasona se evaluó en A.R.R.O.W.. Los pacientes de A.R.R.O.W. recibieron tratamiento durante una mediana de 38 semanas en el brazo de Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana y de 29,1 semanas en el brazo de Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana. El perfil de seguridad para el régimen de Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana fue similar al de Kd 20/27 mg/m² dos veces a la semana.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores al último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/238 (9%) pacientes en el brazo de Kd 20/70 mg/m² y en 18/235 (8%) pacientes en el brazo Kd 20/27 mg/m². Las reacciones adversas fatales más frecuentes que ocurren en pacientes (%) en los dos brazos (una vez por semana Kd 20/70 mg/m² versus dos veces por semana Kd 20/27 mg/m²) fueron sepsis 2 (<1%) versus 2 (<1%), shock séptico 2 (<1%) versus 1 (<1%) e infección 2 (<1%) versus 0 (0%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 43% de los pacientes en el brazo de Kd 20/70 mg/m² y en el 41% de los pacientes en el brazo de Kd 20/27 mg/m². En ambos grupos, la neumonía fue la reacción adversa grave más frecuentemente reportada (8% versus 7%).

La interrupción debida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 13% en el brazo de Kd 20/70 mg/m² frente al 12% en el brazo de Kd 20/27 mg/m². La reacción adversa más frecuente que llevó a la interrupción fue la lesión renal aguda (2% versus 2%). La incidencia de eventos de falla cardíaca fue del 3.8% en el brazo de Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana versus el 5.1% en el brazo de Kd 20/27 mg/m² dos veces a la semana.

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 10% en los brazos Kd se presentan en la Tabla 5.



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Tabla 5: Reacciones adversas en Pacientes que Recibieron Kd (≥ 10% en cualquier brazo Kd) en A.R.R.O.W.

Reacción Adversa	Una vez por semana Kd 20/70 mg/m ² (N = 236) n (%)		Dos veces por semana Kd 20/27 mg/m ² (N = 236) n (%)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier Grado	Grado ≥ 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia ^a	64 (26.9)	42 (17.6)	76 (32.3)	42 (17.9)
Trombocitopenia ^b	53 (22.3)	26 (10.9)	41 (17.4)	27 (11.5)
Neutropenia ^c	30 (12.6)	21 (8.8)	27 (11.5)	17 (7.2)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	44 (18.5)	2 (0.8)	47 (20.0)	3 (1.3)
Náusea	34 (14.3)	1 (0.4)	26 (11.1)	2 (0.9)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Pirexia	55 (23.1)	2 (0.8)	38 (16.2)	4 (1.7)
Fatiga	48 (20.2)	11 (4.6)	47 (20.0)	5 (2.1)
Astenia	24 (10.1)	3 (1.3)	25 (10.6)	2 (0.9)
Edema periférico	18 (7.6)	0 (0.0)	25 (10.6)	2 (0.9)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio ^d	70 (29.4)	7 (2.9)	79 (33.6)	7 (3.0)
Neumonía	28 (11.8)	24 (10.1)	20 (8.5)	16 (6.8)
Bronquitis	27 (11.3)	2 (0.8)	25 (10.6)	5 (2.1)
Trastornos musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Dolor de espalda	28 (11.8)	2 (0.8)	28 (11.9)	4 (1.7)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	25 (10.5)	1 (0.4)	23 (9.8)	1 (0.4)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	35 (14.7)	2 (0.8)	47 (20.0)	0 (0.0)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos ^e	37 (15.5)	2 (0.8)	31 (13.2)	0 (0.0)
Disnea ^f	28 (11.8)	1 (0.4)	26 (11.1)	2 (0.9)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ^g	51 (21.4)	13 (5.5)	48 (20.4)	12 (5.1)

Kd = Kyprolis y dexametasona

^a La anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de la hemoglobina.^b La trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.^c La neutropenia incluye el recuento de neutrófilos disminuido y neutropenia.^d La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto respiratorio superior viral^h.^e La tos incluye tos y tos productiva.^f La disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.^g La hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

Coferis DICTAMINADOR

11/ENE/2013

NOMBRE: *[Firma]*

FIRMA: *[Firma]*

Reacciones adversas que ocurren a una frecuencia de <10%

- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia.
- **Trastornos del oído y laberínticos:** tinnitus.
- **Trastornos oculares:** cataratas, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, dolor de muelas, vómitos.
- **Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración:** dolor en el pecho, escalofríos, enfermedades similares a la influenza, reacciones en el lugar de la infusión (incluida inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor.
- **Trastornos hepatobiliares:** colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia.
- **Infecciones:** colitis por *Clostridium difficile*, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, shock séptico, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoproteinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** espasmos musculares, debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, mareos, parestesia, neuropatía periférica.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, delirio.
- **Trastornos renales y urinarios:** lesión renal aguda, insuficiencia renal, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancias.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea.
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, sofocos, hipotensión.

Kyprolis en Combinación con Daratumumab Intravenoso y Dexametasona

La seguridad de Kyprolis en combinación con daratumumab intravenoso (Y) y dexametasona se evaluó en dos estudios (CANDOR y EQUUS).

CANDOR

La seguridad de Kyprolis 20/56 mg/m² dos veces a la semana en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona (DKd) se evaluó en CANDOR. Pacientes recibieron Kyprolis durante una mediana de 58 semanas en el brazo de DKd y de 40 semanas en el brazo de Kd.

Cofepris  **EXAMINADOR MEDICO**

NOMBRE: Rafael Rodríguez Blanco

FIRMA: [Firma]

Kyprolis® (carfilzomib)

Se reportaron reacciones adversas graves en el 56% de los pacientes en el brazo de DKd y en el 46% de los pacientes en el brazo de Kd. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en el brazo de DKd en comparación con el brazo de Kd fueron neumonía (14% versus 9%), pirexia (4,2% versus 2,0%), influenza (3,9% versus 1,3%), septicemia (3,9% versus 1,3%), anemia (2,3% versus 0,7%), bronquitis (1,9% versus 0%) y diarrea (1,6% versus 0%). Se produjeron reacciones adversas fatales dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de cualquier tratamiento del estudio en un 10% de los 308 pacientes en el brazo de DKd en comparación con un 5% de los 153 pacientes en el brazo de Kd. La reacción adversa fatal más frecuente (DKd versus Kd) fue infección, 4,5% versus 2,6%.

La interrupción permanente del fármaco debido a una reacción adversa en pacientes que recibieron Kyprolis se produjo en un 21 % de los pacientes del brazo de DKd versus un 22% en el brazo de Kd. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento con Kyprolis fueron insuficiencia cardíaca (1,9%) y fatiga (1,9%) en el brazo de DKd e insuficiencia cardíaca (2,0%), hipertensión (2,0%) y lesión renal aguda (2,0%) en el brazo de Kd. Se interrumpió el tratamiento con Kyprolis debido a reacciones adversas en el 71% de los pacientes en el brazo de DKd versus un 63% en el brazo de Kd. Se redujo la dosis de Kyprolis debido a reacciones adversas en el 25% de los pacientes del brazo de DKd versus un 20% en el brazo de Kd.

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión después de la primera dosis de Kyprolis en un 13% en el brazo de DKd versus un 1% en el brazo de Kd.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas en CANDOR.

Tabla 6: Reacciones Adversas (≥ 15%) en Pacientes que Recibieron DKd o Kd (Régimen de 20/56 mg/m²) en CANDOR

Reacciones Adversas	DKd dos veces a la semana (N = 308)		Kd dos veces a la semana (N = 153)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Reacción relacionada con la infusión ^a	41	12	28	5
Fatiga ^b	32	11	28	8
Pirexia	20	1,9	15	0,7
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio ^c	40 ^a	7	29	3,3
Neumonía	18 ^a	13	12	9
Bronquitis	17	2,6	12	1,3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Trombocitopenia ^d	37	25	30	16
Anemia ^a	33	17	31	14
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	32	3,9	14	0,7
Náuseas	18	0	13	0,7
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	31	18	28	13

Cofepris DICTAMINADOR MEDICO
 11 ENE 2013
 NOMBRE: *Rafael Rodríguez*

Kyprolis® (carfilzomib)

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción.
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, crisis hipertensiva.

EQUULEUS

La seguridad de Kyprolis 20/70 mg/m² una vez a la semana en combinación con daratumumab y dexametasona (DKd) se evaluó en EQUULEUS. Los pacientes recibieron Kyprolis por una mediana de duración de 66 semanas.

Se informaron reacciones adversas graves en un 48% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía (4.7%), infección del tracto respiratorio superior (4.7%), carcinoma basocelular (4.7%), influenza (3.5%), deterioro general del estado físico (3.5%) e hipercalcemia (3.5%). Se produjeron reacciones adversas mortales dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier tratamiento del estudio en un 3.5% de los pacientes, que murieron de deterioro general del estado físico, falla orgánica múltiple después de aspergilosis pulmonar y progresión de la enfermedad.

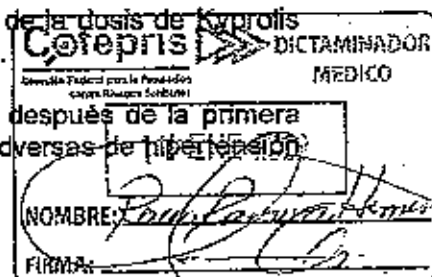
Se produjo discontinuación del tratamiento con Kyprolis en un 19% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que llevó a la interrupción del tratamiento fue la astenia (2%). Se produjo la interrupción del tratamiento de Kyprolis debido a reacciones adversas en un 77% de los pacientes. Se produjo la reducción de la dosis de Kyprolis debido a reacciones adversas en un 31% de los pacientes en DKd.

Las reacciones relacionadas con la infusión que se produjeron después de la primera dosis de Kyprolis fueron de un 11%. Se informó de reacciones adversas de tipo reacción pulmonar en un 4.7% de los pacientes en EQUULEUS.

La Tabla 7 resume las reacciones adversas en EQUULEUS.

Tabla 7: Reacciones Adversas (≥ 15%) en Pacientes que Recibieron DKd (Régimen de 20/70 mg/m²) en EQUULEUS

Reacciones Adversas	DKd una vez a la semana (N = 85)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4 (%)
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático		
Trombocitopenia ^a	68	32
Anemia ^b	52	21
Neutropenia ^c	31	21
Linfopenia ^d	29	25
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración		
Fatiga ^e	54	18
Reacción relacionada con la infusión ^f	53	12
Pirexia	37	1.2



* ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Tabla 8: Reacciones Adversas (≥ 20%) con Monoterapia de Kyprolis

Reacción Adversa	20/56 mg/m ² mediante infusión de 30 minutos (N = 24)		20/27 mg/m ² mediante infusión de 2-10 minutos (N = 598)	
	Todos los grados n (%)	Grados 3 a 5 n (%)	Todos los grados n (%)	Grados 3 a 5 n (%)
Fatiga	14 (58)	2 (8)	238 (40)	25 (4)
Disnea ^a	14 (58)	2 (8)	202 (34)	21 (4)
Pirexia	14 (58)	0	177 (30)	11 (2)
Trombocitopenia	13 (54)	13 (54)	220 (37)	152 (25)
Náusea	13 (54)	0	211 (35)	7 (1)
Anemia	10 (42)	7 (29)	291 (49)	141 (24)
Hipertensión ^b	10 (42)	3 (13)	90 (15)	22 (4)
Escalofrío	9 (38)	0	73 (12)	1 (< 1)
Cefalea	8 (33)	0	141 (24)	7 (1)
Tos ^c	8 (33)	0	134 (22)	2 (< 1)
Vómito	8 (33)	0	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	8 (33)	8 (33)	85 (14)	73 (12)
Insomnio	7 (29)	0	75 (13)	0
Mareo	7 (29)	0	64 (11)	5 (1)
Diarrea	6 (25)	1 (4)	160 (27)	8 (1)
Incremento de creatinina en sangre	6 (25)	1 (4)	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	5 (21)	0	118 (20)	1 (< 1)
Dolor de espalda	5 (21)	1 (4)	115 (19)	19 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	5 (21)	1 (4)	112 (19)	15 (3)
Disminución de apetito	5 (21)	0	89 (15)	2 (< 1)
Espasmos musculares	5 (21)	0	62 (10)	2 (< 1)
Dolor de pecho	5 (21)	0	20 (3)	1 (< 1)

^a Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.^b Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva, y emergencia hipertensiva.^c Tos incluye tos y tos productiva.

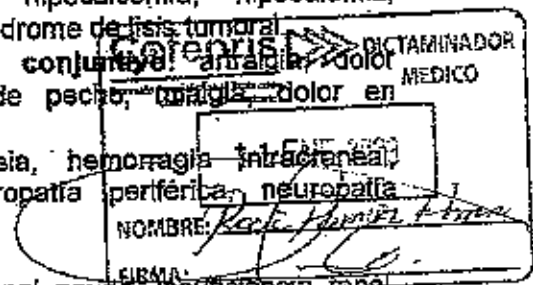
Reacciones Adversas que Ocurren a una Frecuencia de < 20%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, neutropenia.
- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, isquemia de miocardio.
- Trastornos del oído y laberínticos: tinnitus.
- Trastornos oculares: catarata, visión borrosa.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor de muelas.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, reacción en el sitio de infusión, falla orgánica múltiple, dolor.

20 de marzo de 2013
 NOMBRE: *[Firma]*
 FIRMA: *[Firma]*
 MEDICO

Kyprolis® (carfilzomib)

- **Trastornos hepatobiliares:** falla hepática.
- **Infecciones:** bronquitis, bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, septicemia, infección del tracto urinario.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipercalcemia, hiperglucemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo:** dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético de pecho, dolor en extremidades.
- **Trastornos del sistema nervioso:** hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y medlastínicos:** disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, hemorragia pulmonar.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción.
- **Trastornos vasculares:** eventos embólicos y trombóticos, venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), hemorragia hipotensión.



Reacciones adversas Grado 3 o mayor ocurriendo con una incidencia de > 1% incluyen neutropenia febril, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor, sepsis, infección del tracto urinario, hiperglucemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal, edema pulmonar, e hipotensión.

La Tabla 9 describe las anomalías de laboratorio Grado 3 a 4 reportadas en una tasa de > 10% para pacientes que recibieron monoterapia de Kyprolis.

Tabla 9: Anomalías de Laboratorio Grado 3 a 4 (> 10%) con Monoterapia de Kyprolis

Anormalidad de Laboratorio	Kyprolis 20/56 mg/m ² (N = 24)	Kyprolis 20/27 mg/m ² (N = 598)
Disminución de linfocitos	15 (63)	151 (25)
Disminución de plaquetas	11 (46)	184 (31)
Disminución de hemoglobina	7 (29)	132 (22)
Disminución de la cuenta total de glóbulos blancos	3 (13)	71 (12)
Disminución de sodio	2 (8)	69 (12)
Disminución de la cuenta absoluta de neutrófilos	2 (8)	67 (11)

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de Kyprolis. Dado que estas reacciones son reportadas de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco: síndrome hemolítico urémico (HUS, *por sus siglas en inglés*), reactivación de virus de la hepatitis B, perforación gastrointestinal, pericarditis e infección *Candida*, infección por *Aspergillus*, coriorretinitis, neumonitis, enterocolitis, viremia, obstrucción intestinal y pancreatitis aguda.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**Uso Pediátrico**

La seguridad y efectividad de Kyprolis en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso Geriátrico

De los 2387 pacientes en estudios clínicos de Kyprolis, el 51% tenía 65 años o más, mientras que el 14% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos graves fue del 49% en pacientes de < 65 años de edad, del 58% en pacientes de 65 a 74 años de edad, y del 63% en pacientes de ≥ 75 años de edad. De los 308 pacientes en CANDOR que recibieron DKd, un 47% tenía 65 años o una edad superior, mientras que un 9% tenía 75 años o una edad superior. Se produjeron reacciones adversas fatales en el brazo de DKd de CANDOR en un 6% de los pacientes de < 65 años, un 14% de los pacientes entre 65 y 74 años y un 14% de los pacientes de ≥ 75 años (ver Reacciones secundarias y adversas). No se observaron diferencias generales en la efectividad entre los pacientes mayores y los más jóvenes.

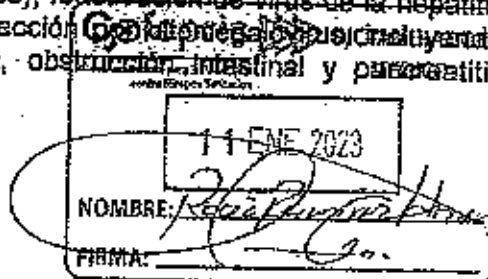
Daño Hepático

Reducir la dosis de Kyprolis en un 25% en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total 1 a 1.5 × ULN o cualquier AST o bilirrubina total ≤ ULN y AST > ULN) o moderada (bilirrubina total > 1.5 a 3 × ULN y cualquier AST). No se ha establecido una dosis recomendada de Kyprolis para pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina total > 3 × ULN y cualquier AST) (ver Dosis y vía de administración).

La incidencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave combinados (22/35 o 63%) que en pacientes con función hepática normal (3/11 o 27%) (ver Precauciones generales).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Carfilzomib es metabolizado principalmente a través de la actividad de las peptidasas y epóxido hidrolasas y, como resultado, es poco probable que el perfil farmacocinético de carfilzomib se vea afectado por la administración concomitante de inhibidores e inductores del citocromo P450. No se espera que carfilzomib pueda influenciar la exposición a otros fármacos.



Kyprolis® (carfilzomib)

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS, Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis, Mutagénesis, y Daño a la Fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis con carfilzomib.

Carfilzomib fue clastogénico en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos de sangre periférica. Carfilzomib no fue mutagénico en la prueba *in vitro* de mutación inversa en bacterias (prueba de Ames) y no fue clastogénico en la prueba *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de ratón.

No se han conducido estudios de fertilidad con carfilzomib. No se observaron efectos sobre los tejidos del sistema reproductor durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas de 28 días en ratas y monos o en estudios de toxicidad crónica de 6 meses en ratas y 9 meses en monos.

Toxicología y/o Farmacología Animal

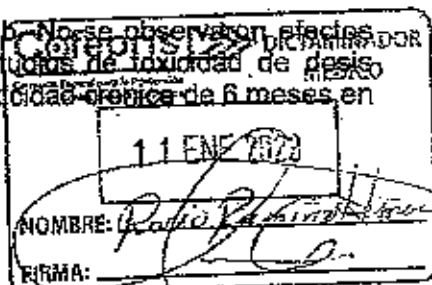
Toxicidad cardiovascular

Los monos a los cuales se les administró una dosis única por bolo intravenoso de carfilzomib a 3 mg/kg (aproximadamente 1.3 veces la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² con base al área de la superficie corporal) presentaron hipotensión, frecuencia cardíaca elevada y niveles séricos de troponina T elevados.

Administración crónica

La administración repetida de carfilzomib por bolo intravenoso de ≥ 2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos utilizando esquemas de dosificación similares a aquellos utilizados clínicamente resultó en muerte a causa de toxicidad en el sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación de líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomerulopatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia/inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² con base en el área de la superficie corporal. La dosis de 2 mg/kg/dosis en monos es aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos con base al área de superficie corporal.

Carfilzomib administrado por vía intravenosa a ratas preñadas y conejas durante el periodo de organogénesis no fue teratogénico en dosis de hasta 2 mg/kg/día en ratas y 0.8 mg/kg/día en conejas. En conejas, hubo un aumento en la pérdida previa al implante a ≥ 0.4 mg/kg/día y un aumento en las reabsorciones tempranas y la pérdida posterior al implante y una disminución en el peso fetal a la dosis materna tóxica de 0.8 mg/kg/día. Las dosis de 0.4 mg/kg/día y 0.8 mg/kg/día en conejas son aproximadamente 20% y 40%, respectivamente, de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² según el área de superficie corporal.



DIVISIÓN DE CONTRATOS

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Cálculo de Dosis

Para pacientes con un área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) de 2.2 m² o menos, calcule la dosis de Kyprolis con el BSA real. No se necesita hacer ajustes de dosis para cambios de peso menor o iguales al 20%.

En pacientes con un BSA superior a 2.2 m², calcule la dosis de Kyprolis con un BSA de 2.2 m².

Dosis Recomendada

Kyprolis en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

Administrar Kyprolis via intravenosa mediante una infusión de 10 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con lenalidomida y dexametasona hasta el Ciclo 12, como se muestra en la Tabla 10. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² en el Ciclo 1, Días 1 y 2. De ser tolerado, la dosis deberá escalar a 27 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8. Desde el Ciclo 13, administrar Kyprolis en los Días 1, 2, 15, 16 hasta el Ciclo 18. Suspender Kyprolis después del Ciclo 10. Continuar con la lenalidomida y la dexametasona hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Ver la Información para Prescribir de la lenalidomida y la dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 10: Kyprolis 20/27 mg/m² Dos veces por Semana (Infusión de 10 Minutos) en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Días 23 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diariamente en los Días 1 a 21										-
	Ciclos 2 a 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Días 23 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diariamente en los Días 1 a 21										-

	Ciclos 13 y posteriores*										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Días 23 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	27	40	40
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	40	40	40	40
Lenali-dómida	25 mg diariamente en los Días 1 a 21										

* Kyprolis es administrado hasta el Ciclo 18, la lenalidomida y la dexametasona continúan a partir de esa semana.

Kyprolis en Combinación con Dexametasona

Régimen de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolis vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 11. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1, Día 1 y 2. Si se tolera, escalar la dosis a 56 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8. Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de Kyprolis. Referir a la Información para Prescribir de dexametasona a fin de obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 11: Kyprolis 20/56 mg/m² Dos Veces a la Semana (Infusión de 30 minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

	Ciclos 2 y posteriores											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Una vez por semana un régimen de 20/70 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolis vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 12. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1, Día 1. Si se tolera, escalar la dosis a 70 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8. Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de Kyprolis. Ver la Información para Prescribir de dexametasona a fin de obtener información adicional sobre la dosis.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Tabla 12: Kyprolis 20/70 mg/m² Una Vez a la Semana (Infusión de 30 Minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-

	Ciclos 2 a 9											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-

	Ciclos 10 y posteriores											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-

Kyprolis en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona

Régimen de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolis por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 13. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1, Días 1 y 2. De ser tolerado, la dosis deberá escalar a 56 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8, y de ahí en adelante. Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de Kyprolis y de 1 a 3 horas antes del daratumumab intravenoso. Ver la Información para Prescribir de daratumumab intravenoso y dexametasona si desea obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 13: Kyprolis 20/56 mg/m² Dos Veces por Semana (Infusión de 30 Minutos) en Combinación con Daratumumab Intravenoso y Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-

	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3 a 6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclos 7 y posteriores											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* En pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa una vez a la semana después de la primera semana.

Régimen de 20/70 mg/m² una vez por semana mediante infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolis por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 14. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1, Día 1. De ser tolerado, la dosis deberá escalar a 70 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8, y de ahí en adelante. Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de Kyprolis y de 1 a 3 horas antes del daratumumab intravenoso. Ver la Información para Prescribir de daratumumab intravenoso y dexametasona si desea obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 14: Kyprolis 20/70 mg/m² Una Vez a la Semana (Infusión de 30 Minutos) en Combinación con Daratumumab intravenoso y Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-

DIVISIÓN DE CONTRATOS

	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-

	Ciclos 3 a 6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-

	Ciclos 7 y posteriores											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* En pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa una vez a la semana después de la primera semana.

Monoterapia con Kyprolis

Régimen de 20/27 mg/m² dos veces por semana mediante infusión de 10 minutos.

Administrar Kyprolis vía intravenosa mediante una infusión de 10 minutos. En los Ciclos 1 hasta el 12, administrar Kyprolis en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días como se muestra en la Tabla 15. A partir del Ciclo 13, administrar Kyprolis en los Días 1, 2, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Pre-mediar con dexametasona 4 mg oral o intravenoso 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Kyprolis en el Ciclo 1, posteriormente según se requiera para minimizar las reacciones de la infusión. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. Si se tolera, escalar la dosis a 27 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1 y de ahí en adelante. Continuar con Kyprolis hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Tabla 15: Monoterapia con Kyprolis 20/27 mg/m² Dos veces por Semana (Infusión de 10 Minutos)

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-

	Ciclos 2 a 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 y posteriores									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

^a Se requiere pre-medicación con dexametasona para cada dosis de Kyprolis en el Ciclo 1.

Régimen de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante Infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolis vía intravenosa mediante una infusión de 30 minutos. En los Ciclos 1 hasta el 12, administrar Kyprolis en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días como lo muestra la Tabla 16. Desde el Ciclo 13, administrar Kyprolis en los Días 1, 2, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Pre-medicar con dexametasona 8 mg oral o intravenosa 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Kyprolis en el Ciclo 1, posteriormente según se requiera para minimizar las reacciones de la infusión. La dosis de arranque recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. Si se tolera, escalar la dosis a 56 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1. Continuar con Kyprolis hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Tabla 16: Monoterapia con Kyprolis 20/56 mg/m² Dos veces por Semana (Infusión de 30 Minutos)

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
Kyprolis (mg/m ²) ^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-
	Ciclos 2 a 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-
	Ciclos 13 y posteriores									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-

^a Se requiere pre-medicación con dexametasona para cada dosis de Kyprolis en el Ciclo 1.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Precauciones de administración**Hidratación**

Se requiere una hidratación adecuada antes de la dosificación en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. Considere la hidratación tanto con líquidos orales (30 mL por kg por lo menos 48 horas antes del Ciclo 1, Día 1) como líquidos por vía intravenosa (250 mL a 500 mL de solución intravenosa apropiada antes de cada una de las dosis del Ciclo 1). Si se requiere, administre adicionalmente de 250 mL a 500 mL de solución por vía intravenosa después de la administración de Kyprolis. Continuar con la hidratación por vía intravenosa y/o oral, según sea necesario en los ciclos posteriores.

Monitorizar a los pacientes por evidencia de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales del paciente, especialmente en pacientes con o en riesgo de insuficiencia cardíaca (consulte Precauciones generales.)

Monitorización de electrolitos

Durante el tratamiento con Kyprolis se deberá monitorizar regularmente los niveles de potasio sérico (ver Reacciones secundarias y adversas).

Premedicaciones y medicamentos concomitantes

Pre medicar con la dosis recomendada de dexametasona para monoterapia o dexametasona administrada como parte de la terapia en combinación. Administrar dexametasona vía oral o intravenosa por lo menos 30 minutos, pero no más de 4 horas antes de todas las dosis de Kyprolis durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones a la infusión. (ver Precauciones generales). Reinicie la premedicación con dexametasona si se presentan estos síntomas durante los ciclos subsecuentes.

Proporcione tromboprolifaxis para los pacientes tratados con Kyprolis en combinación con otras terapias (ver Precauciones generales).

Se debe considerar la profilaxis antiviral para reducir el riesgo de reactivación del herpes zoster (ver Reacciones secundarias y adversas).

Modificaciones de la Dosis para Reacciones Adversas

En la Tabla 17 se muestran las medidas y modificaciones de dosis recomendadas para Kyprolis. Las reducciones en el nivel de dosis se presentan en la Tabla 18. Ver la Información para Prescribir de lenalidomida, daratumumab intravenoso y dexametasona, respectivamente, para ver las modificaciones recomendadas de dosificación asociadas con cada producto.

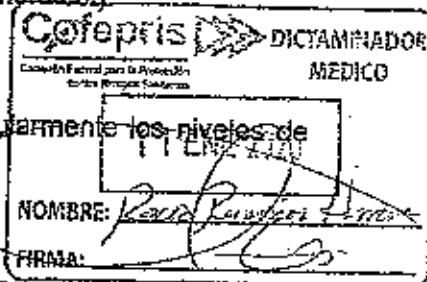
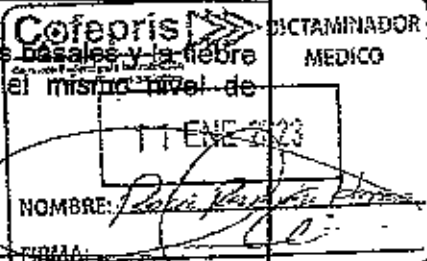


Tabla 17: Modificaciones de la Dosis para Reacciones Adversas

Toxicidad Hematológica (ver Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas)	Medidas Recomendadas
CAN menos de $0.5 \times 10^9/L$	- Detener la dosis - Si se observa recuperación mayor o igual que $0.5 \times 10^9/L$, continuar con el mismo nivel de dosis - Para reducciones subsecuentes menor de $0.5 \times 10^9/L$, seguir las recomendaciones antes mencionadas y considerar 1 nivel en reducción de dosis al reiniciar con Kyprolis®
Neutropenia febril: CAN menor de $0.5 \times 10^9/L$ y temperatura oral mayor que $38.5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas mayor a $38.0^\circ C$ por 2 horas	- Detener la dosis - Si la CAN regresa a valores basales y la fiebre desaparece, reanudar en el mismo nivel de dosis
Plaquetas menor a $10 \times 10^9/L$ o evidencia de sangrado con trombocitopenia	- Detener la dosis - Si hay recuperación a mayor o igual que $10 \times 10^9/L$ y/o el sangrado está controlado, continuar con el mismo nivel de dosis - En reducciones subsecuentes en plaquetas, menor que $10 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones indicadas arriba y considerar 1 reducción en nivel de dosis cuando se reinicie Kyprolis®
Toxicidad Renal (ver Precauciones generales)	Medidas Recomendadas
- Creatinina sérica igual o mayor a 2 veces la basal, o - Depuración de creatinina menor a $15 mL/min$ o disminuciones en la depuración de creatinina menor o igual que 50% sobre el valor basal o necesidad de hemodiálisis	- Detener la dosis y monitorizar continuamente la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) - Si es atribuible a Kyprolis, reanudar cuando la función renal se haya recuperado al 25% de la capacidad basal, iniciando con 1 dosis reducida en un nivel® - Si no es atribuible a Kyprolis, la dosis puede ser reanudada a discreción del proveedor de atención médica - Para pacientes en hemodiálisis recibiendo Kyprolis, la dosis se administrará después del procedimiento de hemodiálisis



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Otra Toxicidad No-hematológica (ver Reacciones secundarias y adversas)	Medida Recomendada
Para cualquier otro tipo de toxicidad no hematológica, severas o que ponen en riesgo la vida^b	- Detener la dosis hasta su resolución o hasta que se retome a la situación basal - Considere la posibilidad de reiniciar el siguiente tratamiento programado a una reducción en el nivel de dosis^a

CAN = cuenta absoluta de neutrófilos

^a Ver Tabla 18 para reducciones del nivel de la dosis.^b Grados 3 y 4.

Tabla 18: Reducciones del Nivel de la Dosis para Reacciones Adversas

Régimen	Dosis	Primera Reducción de la Dosis	Segunda Reducción de la Dosis	Tercera Reducción de la Dosis
Kyprolis y Dexametasona ○ Kyprolis, Daratumumab y Dexametasona (una vez por semana)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ^{2a}	36 mg/m ^{2a}
Kyprolis y Dexametasona ○ Kyprolis, Daratumumab y Dexametasona ○ Monoterapia con Kyprolis (dos veces por semana)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
Kyprolis, Lenalidomida y Dexametasona ○ Monoterapia con Kyprolis (dos veces por semana)	27 mg/m ²	20 mg/m ²		

Nota: Los tiempos de infusión permanecen sin cambio durante la (s) reducción(es) en la dosis.

^a Si la toxicidad persiste, descontinuar el tratamiento con Kyprolis.Modificación de Dosis para Daño Hepático

Para pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total 1 a 1.5 × ULN o cualquier AST o bilirrubina total ≤ ULN y AST > ULN) o moderado (bilirrubina total > 1.5 a 3 × ULN y cualquier AST), reduzca la dosis de Kyprolis en 25% (ver Uso en poblaciones específicas).

Cofepris  **DICTAMINADOR MÉDICO**

11 FEB 2023

NOMBRE: RODOLFO RIVERA LÓPEZ

FIRMA: [Firma]

22370061870142

Kyprolis® (carfilzomib)

Dosificación Recomendada para Enfermedad Renal en Etapa Terminal

Para pacientes con enfermedad renal en etapa final quienes están en hemodiálisis, administrar Kyprolis después del procedimiento de hemodiálisis.

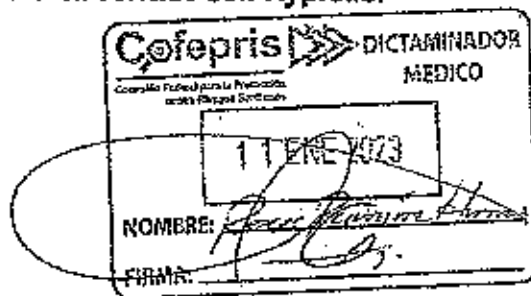
Preparación y Administración.

Los frascos ampula de Kyprolis no contienen conservadores antimicrobianos y están previstos para un solo uso. La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/mL.

Lea las instrucciones de preparación completas antes de la reconstitución. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permita.

Reconstitución/Pasos de Preparación:

1. Retirar el frasco ampula del refrigerador justo antes de usarse.
2. Calcule la dosis (mg/m^2) y el número de frascos ampula de Kyprolis requeridos utilizando el área de la superficie corporal del paciente (BSA) basal.
3. Utilice una aguja de calibre 21 o mayor (aguja con diámetro externo de 0.8 mm o menor) para reconstituir de manera aséptica cada frasco ampula inyectando lentamente 29 mL (para un frasco ampula de 60 mg) de Agua Estéril para Inyección, a través del tapón y dirigiendo la solución HACIA LA PARED INTERIOR DEL FRASCO ÁMPULA para minimizar la formación de espuma. (No reconstituir Kyprolis con solución salina normal). **No hay datos que respalden el uso de dispositivos de transferencia de sistema cerrado con Kyprolis.**



4. Gire y/o invierta suavemente el frasco ampula despacio por cerca de 1 minuto, o hasta la disolución completa. **NO AGITE** para evitar generar espuma. Si se ve espuma, permita que la solución se asiente en el frasco ampula hasta que la espuma desaparezca (aproximadamente 5 minutos) y la solución este clara.
5. Inspeccione visualmente para detección de partículas o cualquier cambio de color previo a la administración. El producto reconstituido debe ser una solución clara e incolora, y no debe administrarse si se observa cualquier cambio de coloración o partículas.
6. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el frasco ampula. **NO** combine las porciones no utilizadas de los frascos ampula. **NO** administre más de una dosis del frasco ampula.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

7. Administre Kyprolis directamente por infusión intravenosa o en una bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL con Dextrosa al 5% Inyectable. No debe ser administrado como bolo intravenoso.
8. Cuando se administre en una bolsa intravenosa, utilice una aguja de calibre 21 o mayor (aguja con diámetro externo de 0.8 mm o menor) para retirar del frasco ampula la dosis calculada y diluya en una bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL con Dextrosa al 5% Inyectable, (con base en la dosis total calculada y el tiempo de infusión). No diluya Kyprolis con solución salina normal.
9. Purgue la vía de administración intravenosa con solución salina normal o con Dextrosa al 5%, inmediatamente antes y después de la administración de Kyprolis.
10. No mezcle Kyprolis ni lo administre mediante una infusión con otros medicamentos.

Las estabilidades de Kyprolis reconstituido bajo varias condiciones de temperatura y contenedor se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19: Estabilidad de Kyprolis Reconstituido

Condiciones de Almacenaje de Kyprolis Reconstituido	Estabilidad ^a por Contenedor		
	Vial	Jeringa	Bolsa Intravenosa (DSW ^b)
Refrigerado (2°C a 8°C)	24 horas	24 horas	24 horas
Temperatura Ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas	4 horas

^a Tiempo total desde la reconstitución a la administración no debe exceder 24 horas.

^b 5% Dextrosa Inyectable

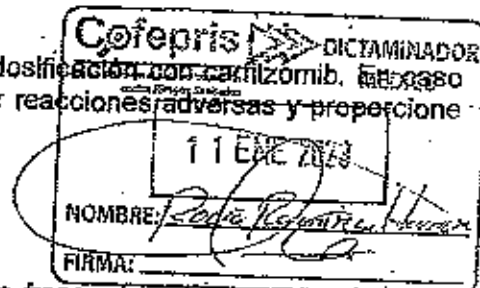
12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Posterior a una dosis de 200 mg de Kyprolis administrada por error, se ha reportado inicio agudo de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia, y linfopenia.

Se desconoce el antídoto específico para la sobredosificación con carfilzomib. En caso de sobredosificación, monitoree a los pacientes por reacciones adversas y proporcione tratamiento de apoyo según sea apropiado.

13. PRESENTACIÓN

Para inyección: 60 mg como polvo liofilizado en un frasco ampula de una sola dosis para reconstitución.



223300E0070242

Kypriis® (carfilzomib)

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Este medicamento deberá ser prescrito por médicos especialistas en oncología y hematología.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo y lactancia.

No se administre a menores de 18 años.

Literatura exclusiva para el médico.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx ó farmacovigilanciamx@amgen.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Representante Legal:

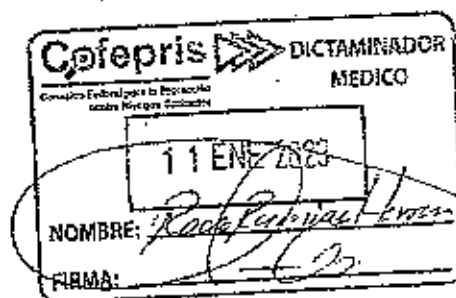
Amgen México S.A. de C.V.

Av. Vasco de Quiroga No. 3000, Piso 4,

Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón,

Ciudad de México, México.

©Marca Registrada



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

223300ELB90242

SIN TEXTO

México 16 de febrero de 2024

PARTIDA: 670
CLAVE: 010.000.6086.00

Gaceta de la Propiedad Industrial

PATENTES VIGENTES SUSCEPTIBLES DE SER EMPLEADAS EN MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS, ART. 162 LFPPI

PATENTES VIGENTES SUSCEPTIBLES DE SER EMPLEADAS EN MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS

Nombre Genérico: CARFILZOMIB
Descripción Específica: EN FORMA CRISTALINA COMO SAL DE CITRATO, TARTRATO, TRIFLUOROACETATO, METANOSULFONATO, TOLUENSULFONATO, CLORURO O BROMURO DE CARFILZOMIB
Nombre Químico: CARFILZOMIB: $\{(2S)-2-[(\text{morfolin-4-il})\text{acetamido}] -4\text{-fenilbutanol}\} -L\text{-leucil-}N^1-[(2S)-1-[(2R)-2\text{-metiloxiran-2-il}] -4\text{-metil-1-oxopentan-2-il}) -L\text{-fenilalaninamida}$
Patente: 298215
Vigencia: 03-octubre-2028
Anualidades: Último pago 12 de octubre de 2022, próximo pago octubre de 2027
Titular: ONYX THERAPEUTICS, INC.*
Reivindicaciones:

Reivindicación 16. Una sal cristalina de un compuesto que tiene una estructura de la fórmula (II)

En donde la sal es una sal citrato, una sal tartrato, una sal trifluoroacetato, una sal metanosulfonato, una sal toluensulfonato, una sal cloruro, o una sal bromuro.

Observaciones:

TIPO DE PATENTE: PRINCIPIO ACTIVO

PRINCIPIO ACTIVO EN FORMA CRISTALINA COMO SAL DE CITRATO, TARTRATO, TRIFLUOROACETATO, METANOSULFONATO, TOLUENSULFONATO, CLORURO O BROMURO.

SE CANCELAN INFORMACIÓN CONFIDENCIAL, TAL COMO: FORMULA DE MEDICAMENTO, POR CONSIDERARSE QUE ES INHERENTE AL PATRIMONIO DE LA PERSONA MORAL, CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN III Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

60
mg

Kyprolis®
Carbimab
Solución
60 mg
inyectable

Indicaciones:

Desarrollo tumoral.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

60
mg

Kyprolis®
Carbimab
Solución
60 mg
inyectable

Indicaciones:

Desarrollo tumoral.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Indicaciones:

Kyprolis®
Carbimab
Solución
60 mg
inyectable

60
mg

Carbimab con 1 frasco de agua
Vía de Administración: Intravenosa

60
mg

Kyprolis®
Carbimab
Solución
60 mg
inyectable

Indicaciones:

Desarrollo tumoral.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

Reacción alérgica.

OLIVARES Y CIA, S.C.
RECIBI ORIGINAL

3 JUL. 2012

TÍTULO DE PATENTE NO. [REDACTED]

Titular(es): ONYX THERAPEUTICS, INC.
Domicilio(s): 333 Allerton Avenue, South San Francisco, California, 94080, E.U.A.
Denominación: INHIBIDORES DE PEPTIDO CETONA EPOXI DE PROTEASA CRISTALINA Y LA SINTESIS DE CETO-EPOXIDOS DE AMINOACIDO
Clasificación: Int.CI8: A61P19/08; A61P25/28; A61P31/00; A61P33/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P37/06; C07D303/36; C07K5/10; C07K5/107
Inventor(es): PASIT PHIASIVONGSA; LOUIS C. SEHL; WILLIAM DEAN FULLER; GUY J. LAIDIG

SOLICITUD

Número:
MX/a/2010/003732

Fecha de presentación internacional:
03 de Octubre de 2008

PRIORIDAD

País:

US
US

Fecha:

4 de octubre de 2007
20 de diciembre de 2007

Número:

60/997,613
61/008,987

Vigencia: Veinte años

Fecha de Vencimiento: 3 de octubre de 2028

LA VIGENCIA DE ESTA PATENTE ES IMPRORROGABLE Y ESTÁ SUJETA AL PAGO DE LA TARIFA PARA MANTENER VIGENTES LOS DERECHOS.

Fecha de expedición: 16 de abril de 2012

EL DIRECTOR DIVISIONAL DE PATENTES

QUÍM. FABIÁN R. SALAZAR GARCÍA

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: NUM DE PATENTE, NÚMERO DE INE, Y NOMBRE DE PERSONA FÍSICA DISTINTA AL REPRESENTANTE LEGAL, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016



767201249843

FORMATO ELECTRÓNICO DE PAGOS POR SERVICIOS

IMPI

INSTITUTO MEXICANO
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL



NUMERO DE FOLIO



10039165423

PERIFERICO SUR 3106, COL. JARDINES DEL PEDREGAL DEL ALVARO, CARRERA, CP 01900, CIUDAD DE MEXICO 298215

RFC: IMP-691211-NE1

TITULO DE LA LEY DEL ISR

CONCEPTO

CANTIDAD
U. M.

ARTÍCULO

PRECIO
UNITARIO

IMPORTE

CONCEPTO: De la sexta a la décima, por cada una
CONCEPTO: A partir de la décimo primera, por cada una

1 Servicio
4 Servicios

2b
2c

\$1,360.69
\$1,536.99

\$1,360.69
\$6,147.96

INSTITUTO MEXICANO DE
LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisinal de Patentes

Concesión: [REDACTED]
Expediente: [REDACTED]
Fecha: 27/SEP/2017 Hora: 16:48:21
Procesión: [REDACTED]

Folio: [REDACTED]
[Barcode]
27/SEP/2017

INSTITUTO MEXICANO DE
LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisinal de Patentes

OFICINA PRINCIPAL
Concesión: [REDACTED]
Expediente: [REDACTED]
Fecha: 27/SEP/2017 Hora: 16:48:21
Paso Repetido a Procesión
Folio: [REDACTED]
FEPS: [REDACTED]

PAGO EN UNA SOLA EXHIBICION

50% DE DESCUENTO - NO APLICA

ANOTACIONES:
Pago: Quinquenio FP, 03/10/2008 FC, 16/04/2012 004234 - Q-111 - C290817C

— OCHO MIL SETECIENTOS DIEZ PESOS 08/100 MN —

TOTAL TARIFA	\$7,508.65
IVA	\$1,201.38
SUBTOTAL	\$8,710.03
ACTUALIZACION	\$0.00
RECARGOS	\$0.00
TOTAL A PAGAR	\$8,710.03

Este documento no es un comprobante fiscal.
Su factura estará generada dentro de los tres días hábiles posteriores a su pago.
El formato de pago FEPS sin factura es válido para presentar el trámite que ampara ante el IMPI.
Si tiene algún problema para descargar su factura electrónica,
envíe los folios FEPS correspondientes a los siguientes correos electrónicos:

Rosario Sánchez Torres Tel. 56-24-04-00 ext. 11281 rosario.sanchez@impi.gob.mx
Patricio Santos Martínez Tel. 56-24-04-00 ext. 11171 patricio.santos@impi.gob.mx
Juan Reyes Sánchez Tel. 56-24-04-00 ext. 11268 juan.reyes@impi.gob.mx

Hubo problemas al generar el sello electrónico

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S)
FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: NUM DE
CONCESIÓN, EXPEDIENTE, FOLIO, BANCO CONVENIO,
FOLIO DE INTERNET, POR CONSIDERARSE
INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA
ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD
CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113
FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE
TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN
PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

DATOS DEL TITULAR O SOLICITANTE

NOMBRE: BECERRIL, COCA & BECERRIL, S.C.

DIRECCIÓN: Calle. LEIBNITZ No. Ext. 117 No. Int. PH-1, Col. ANZURES,
CP. 11500, MIGUEL HIDALGO, CIUDAD DE MEXICO, MX

RFC: BC&900920Q50

BANCO: [REDACTED]

CONVENIO: [REDACTED]

FECHA DE OPERACION: 28/09/2017 16:11:54

FOLIO INTERNET: [REDACTED]

NE

ORIGINAL CLIENTE / EXPEDIENTE DEL SOLICITANTE

AMGEN

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799
Main Office: 805-447-1000
www.Amgen.com

CERTIFICATION

To whom it may concern:

By means of this document, we certify that **ONYX THERAPEUTICS, INC.**, having its principal place of business at One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, USA, is the Patent Title Holder of Patent No. 298215 for **CARFILZOMIB** granted by the Mexican Intellectual Property Institute.

ONYX THERAPEUTICS, INC., is part of Amgen's Corporate Group, where Amgen Inc. is the ultimate parent company.

Amgen México, S.A. de C.V. a company duly incorporated under Mexican laws, located at Av. Vasco de Quiroga No. 3000, piso 4, Colonia Santa Fe, C.P. 01210, Mexico City, México has the rights for registration, importation, distribution and selling rights of **Kyprolis® (Carfilzomib)** within Mexico.

All companies stated in this certification are part of Amgen's Corporate Group, where Amgen Inc. is the ultimate parent company.

The foregoing for all legal purposes that apply.

**CERTIFICACIÓN**

A quien corresponda:

Por medio de la presente, certificamos que **ONYX THERAPEUTICS, INC** teniendo su principal sede de actividades en One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, EUA, es el titular de la Patente No. 298215 para **CARFILZOMIB** otorgada por el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

ONYX THERAPEUTICS, INC., es parte del grupo corporativo Amgen, siendo Amgen Inc., la empresa matriz del grupo.

Amgen México S.A. de C.V., una compañía constituida bajo las leyes de México, ubicada en Av. Vasco de Quiroga No. 3000, piso 4, Colonia Santa Fe, C.P. 01210, Ciudad de México, México posee los derechos de registro, importación, distribución, y venta del producto **Kyprolis® (Carfilzomib)** en México.

Todas las compañías señaladas en la presente certificación son parte del Grupo Corporativo Amgen, siendo Amgen Inc., la empresa matriz del grupo.

Se expide la presente certificación, para los efectos legales que correspondan.

ANEXOS
SIÓN DE CONTRATOS

One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, USA

15

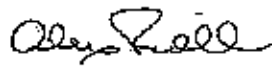
August 2019 at Thousand Oaks, California USA

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: NOMBRE, CARGO Y FIRMA POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

SIN TEXTO

State of California Secretary of State

This Certificate is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)			
1. Country: Pays / País:	United States of America		
This public document Le présent acte public / El presente documento público			
2. has been signed by a été signé par ha sido firmado por	Tonya L. Torrace		
3. acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public, State of California		
4. bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	Tonya L. Torrace, Notary Public, State of California		
Certified Attesté / Certificado			
5. at à / en	Los Angeles, California	6. the le / el día	16th day of August 2019
7. by par / por	Secretary of State, State of California		
8. No sous n° bajo el número	87216		
9. Seal / stamp: Sceau / timbre: Sello / timbre:		10. Signature: Signature: Firma:	

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.
 This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.
 To verify the issuance of this Apostille, see: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.
 This certificate does not constitute an Apostille under the Hague Convention of 5 October 1961, when it is presented in a country which is not a party to the Convention. In such cases, the certificate should be presented to the consular section of the mission representing that country.

Cette Apostille atteste uniquement la véracité de la signature, la qualité en laquelle le signataire se fait à agir et, le cas échéant, l'identité du sceau ou timbre dont cet acte public est revêtu.
 Cette Apostille ne certifie pas le contenu de l'acte pour lequel elle a été émise.
 Cette Apostille peut être vérifiée à l'adresse suivante: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.
 Ce certificat ne constitue pas une Apostille en vertu de la Convention de La Haye du 5 Octobre 1961, lorsque présenté dans un pays qui n'est pas partie à cette Convention. Dans ce cas, le certificat doit être présenté à la section consulaire de la mission qui représente ce pays.

Esta Apostilla certifica únicamente la autenticidad de la firma, la calidad en que el signatario del documento haya actuado y, en su caso, la identidad del sello o timbre del que el documento público está revestido.
 Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.
 Esta Apostilla se puede verificar en la dirección siguiente: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.
 Este certificado no constituye una Apostilla en virtud del Convenio de La Haya de 5 de octubre de 1961 cuando se presenta en un país que no es parte del Convenio. En estos casos, el certificado debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

CIVIL CODE § 1189

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California)

County of Ventura)

On August 15, 2019 before me, Tanya L. Toracca Notary Public,
Date Here Insert Name and Title of the Officer

personally appeared Richard V. Person

Name(s) of Signer(s)

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.



Signature

Tanya L. Toracca
Signature of Notary Public

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though this section is optional, completing this information can deter alteration of the document or fraudulent reattachment of this form to an unintended document.

Description of Attached Document PRK-003-MX-PET

Title or Type of Document: Certification Document Date: 8/15/2019

Number of Pages: 1 Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: Richard V. Person on behalf of Signer's Name: _____

☒ Corporate Officer — Title(s): of Santa Lucia ☐ Corporate Officer — Title(s): _____

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Individual ☐ Attorney In Fact

☐ Individual ☐ Attorney In Fact

☐ Trustee ☐ Guardian or Conservator

☐ Trustee ☐ Guardian or Conservator

☒ Other: Delegate

☐ Other: _____

Signer Is Representing: Angen Inc.

Signer Is Representing: _____

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, CURP, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Aviso de Funcionamiento, de Responsable Sanitario y de Modificación o Baja

Homoclave del formato

FF-COFEPRIS-02

Número de RUPA

Uso exclusivo de la COFEPRIS

Número de ingreso

213300507B1544

Antes de llenar este formato lee cuidadosamente el instructivo, la guía y el listado de documentos anexos.
Llenar con letra de molde legible o a máquina o a computadora.
El formato no será válido si presenta tachaduras o enmendaduras en la información.

1. Homoclave, nombre y modalidad del trámite

Homoclave: COFEPRIS-05-007-B Nombre: Aviso de Modificación o Baja al Aviso de Funcionamiento y/o Responsable Sanitario del Establecimiento de Insumos para la Salud.
Modalidad: Modalidad B.- Almacén de Depósito y/o Distribución de Dispositivos Médicos o Remedios Herbolarios o Medicamentos No Controlados o Materia Prima para Medicamentos No Controlados.

2. Datos del propietario

Persona física

RFC:
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión:
Correo electrónico:

Persona moral

RFC: AME050622FA5
Denominación o razón social: AMGEN MÉXICO S.A. DE C.V.

Representante legal o apoderado que solicita el trámite

RFC:
CURP (opcional):
Nombre(s): Wendoly Berenice
Primer apellido: Vázquez
Segundo apellido: Martínez
Lada: 55
Teléfono: 44244577
Extensión: N/A
Correo electrónico: wwazqu02@amgen.com

Domicilio fiscal del propietario

Código postal: 01210
Tipo y nombre de vía: Avenida Vasco de Quiroga

Localidad: N/A
Municipio o alcaldía: Alvaro Obregón
Entidad Federativa: Ciudad de México
Entre vialidad (tipo y nombre): Calle Antonio Dorval Jaime
Y vialidad (tipo y nombre): Calle Guillermo González Camarena
Vialidad posterior (tipo y nombre): N/A
Lada: 55
Teléfono: 44244600

(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, torrejón entre otros)

Número exterior: 3000 Número interior: Piso 4

Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:
Colonia Santa Fe

"De conformidad con los artículos 4 y 60-M, fracción V de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, los formatos para solicitar trámites y servicios deberán publicarse en el Diario Oficial de la Federación (DOF)"

MÉXICO



COFEPRIS

COFEPRIS

Contacto:
Calle Oklahoma No. 14, colonia Nápoles;
Delegación Benito Juárez, Ciudad de México,
C.P. 03810.
Teléfono 01-800-033-5050
contacto@cofepris.gob.mx

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): Max Alfredo
 Primer apellido: Saráchaga
 Segundo apellido: Osterwalder
 Lada: 55
 Teléfono: 44244660
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: msaracha@amgen.com

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: [REDACTED]
 Teléfono: [REDACTED]
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: [REDACTED]

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): Wendoly Berenice
 Primer apellido: Vázquez
 Segundo apellido: Martínez
 Lada: 55
 Teléfono: 44244577
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: vvazqu02@amgen.com

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): Wendoly Berenice
 Primer apellido: Vázquez
 Segundo apellido: Martínez
 Lada: [REDACTED]
 Teléfono: [REDACTED]
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: vvazqu02@amgen.com

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): Arturo
 Primer apellido: López
 Segundo apellido: Hernández
 Lada: 55
 Teléfono: 44244597
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: alopez09@amgen.com

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: 55
 Teléfono: 44244575
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: [REDACTED]

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): Mónica
 Primer apellido: Sánchez
 Segundo apellido: Vázquez
 Lada: 55
 Teléfono: 44244682
 Extensión: N/A

Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: [REDACTED]
 Teléfono: [REDACTED]
 Extensión: N/A

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, NOMBRE DE PERSONA FÍSICA, DISTINTA AL REPRESENTANTE LEGAL, TELÉFONO Y CORREO ELECTRÓNICO, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Correo electrónico: msandich08@amgen.com

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): Camina
Primer apellido: Yáñez
Segundo apellido: Gómez
Lada: 55
Teléfono: 44244624
Extensión: N/A

Correo electrónico: caminay@amgen.com

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): Nidia Xanath
Primer apellido: Mendoza
Segundo apellido: López
Lada: 55
Teléfono: 44244583
Extensión: N/A

Correo electrónico: mendozen@amgen.com

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): Nestor
Primer apellido: Villalero
Segundo apellido: Álvarez
Lada: 55
Teléfono: 44244591
Extensión: N/A

Correo electrónico: nestorv@amgen.com

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): [REDACTED]
Primer apellido: [REDACTED]
Segundo apellido: [REDACTED]
Lada: [REDACTED]
Teléfono: [REDACTED]
Extensión: N/A

Correo electrónico: [REDACTED]

Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): [REDACTED]
Primer apellido: [REDACTED]
Segundo apellido: [REDACTED]
Lada: [REDACTED]
Teléfono: [REDACTED]
Extensión: N/A

Correo electrónico: [REDACTED]

Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): [REDACTED]
Primer apellido: [REDACTED]
Segundo apellido: [REDACTED]
Lada: [REDACTED]
Teléfono: [REDACTED]
Extensión: [REDACTED]

Correo electrónico: [REDACTED]

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, NOMBRE DE PERSONA FÍSICA, DISTINTA AL REPRESENTANTE LEGAL, CORREO ELECTRÓNICO, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

4. Datos de la ambulancia

Seleccione el tipo de unidad móvil.

En caso de alta o baja de la ambulancia utilice la primera tabla.

En caso de modificar los datos de la ambulancia utilice la primera tabla para anotar los datos actuales y la segunda tabla para los datos ya modificados.

Primera tabla			
Aérea	Marítima	Terrestre	
Alta	Baja	A modificar	
Características	Ambulancia de cuidados intensivos	Ambulancia de urgencias	Ambulancia de traslados
Marca			
Modelo			
Número de placas			
Número de motor			

Segunda tabla			
Aérea	Marítima	Terrestre	
Ya modificado			
Características	Ambulancia de cuidados intensivos	Ambulancia de urgencias	Ambulancia de traslados
Marca			
Modelo			
Número de placas			
Número de motor			

5. Datos del responsable sanitario (excepto para productos y servicios)

En caso de alta o baja del responsable sanitario utilice la primera columna.

En caso de modificar los datos del responsable sanitario utilice la primera columna para anotar los datos actuales y la segunda columna para los datos ya modificados.

Primera columna		
Alta	Baja	A modificar
RFC:		
CURP (opcional):		
Nombre(s):		
Primer apellido:		
Segundo apellido:		
Lada:		
Teléfono:		
Extensión:		
Correo electrónico:		
Con título profesional de:		
Título profesional expedido por:		
Número de cédula profesional:		
Con especialidad de:		
Título de especialidad expedido por:		
Número de cédula de la especialidad:		
Horario de operaciones		
D L M M J V S de 2013 a 2014		

Segunda columna		
Ya modificado		
RFC:		
CURP (opcional):		
Nombre(s):		
Primer apellido:		
Segundo apellido:		
Lada:		
Teléfono:		
Extensión:		
Correo electrónico:		
Con título profesional de:		
Título profesional expedido por:		
Número de cédula profesional:		
Con especialidad de:		
Título de especialidad expedido por:		
Número de cédula de la especialidad:		
Horario de operaciones		
D L M M J V S de 2013 a 2014		

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

D L M M J V S de 2011 a 2011

Firma del responsable sanitario

Nota: Firmar este recuadro en caso de alta o baja

D L M M J V S de 2011 a 2011

Firma del responsable sanitario

Nota: Firmar este recuadro en caso de modificación o actualización

B. Datos del producto o servicio nuevo o a modificar

En caso de alta o baja de productos utilice ambas columnas (un producto por columna).

En caso de modificar los datos de productos la primera columna para anotar los datos actuales y la segunda columna para los datos ya modificados.

Producto o Servicio

Producto o Servicio

1) Solo llenar este apartado en caso de producto:

☐ Nuevo ☐ A modificar ☐ Baja

2) Anote la categoría del producto o servicio conforme a la tabla "B".

Categoría:

Insumos para la salud

Grupo:

Medicamentos

Subgrupo:

Medicamentos atópicos (Fracción IV)

3) Denominación genérica y específica del producto o servicio:

4) Marca comercial del producto:

5) Si maquila este producto, seleccione y escriba los datos de la empresa a la cual maquila:

☐ Persona física

RFC:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

1) Solo llenar este apartado en caso de producto:

☐ Nuevo ☐ Ya modificado ☐ Baja

2) Anote la categoría del producto o servicio conforme a la tabla "B".

Categoría:

Grupo:

Subgrupo:

3) Denominación genérica y específica del producto o servicio:

4) Marca comercial del producto:

5) Si maquila este producto, seleccione y escriba los datos de la empresa a la cual maquila:

☐ Persona física

RFC:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Persona moral

RFC:

Denominación o razón social:

5) Si este producto es maquilado, seleccione y escriba los datos de la empresa maquiladora:

Persona física

RFC:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

Persona moral

RFC:

Denominación o razón social:

7) Indique si el producto es nacional o importado:

Nacional

Importado

8) Proceso: (marque cada uno de los procesos que se relacionen con su producto conforme a la tabla "A")

1	2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15	

Nota: Reproducir el recado de producto o servicio, tantas veces como sea necesario conforme a lo establecido en cada tipo de trámite.

Tabla "A" Proceso

1. Obtención	5. Conservación	9. Manipulación	13. Almacenamiento a temperatura ambiente
2. Eleboración	6. Mezclado	10. Transporte a temperatura ambiente	14. Almacenamiento a temperatura de refrigeración y/o congelación
3. Fabricación	7. Acondicionamiento	11. Transporte a temperatura de refrigeración	15. expendio o suministro al público
4. Preparación	8. Envasado	12. Distribución	

7. Modificación o actualización de datos para establecimientos

Seleccione la(s) modificación(es) o actualización(es) que desee realizar.
En la tabla "Debe" colocar los datos completos actuales.
En la tabla "Debe decir" colocar los datos completos ya modificados.

Persona moral

RFC:

Denominación o razón social:

6) Si este producto es maquilado, seleccione y escriba los datos de la empresa maquiladora:

Persona física

RFC:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

Persona moral

RFC:

Denominación o razón social:

7) Indique si el producto es nacional o importado:

Nacional

Importado

8) Proceso: (marque cada uno de los procesos que se relacionen con su producto conforme a la tabla "A")

1	2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15	

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
Datos del Propietario	Persona física	Persona física
	RFC:	RFC:
	CURP (opcional):	CURP (opcional):
	Nombre(s):	Nombre(s):
	Primer apellido:	Primer apellido:
	Segundo apellido:	Segundo apellido:
	Lada:	Lada:
	Teléfono:	Teléfono:
	Extensión:	Extensión:
	Correo electrónico:	Correo electrónico:
Persona moral	Persona moral	
RFC:	RFC:	
Denominación o razón social:	Denominación o razón social:	

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
Domicilio del propietario (domicilio fiscal)	Código postal:	Código postal:
	Tipo y nombre de vialidad:	Tipo y nombre de vialidad:
	(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros)	(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros)
	Número exterior:	Número exterior:
	Número interior:	Número interior:
	Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:
	(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)
	Localidad:	Localidad:
	Municipio o alcaldía:	Municipio o alcaldía:
	Entidad Federativa:	Entidad Federativa:
Entre vialidad (tipo y nombre):	Entre vialidad (tipo y nombre):	
Y vialidad (tipo y nombre):	Y vialidad (tipo y nombre):	
Vialidad posterior (tipo y nombre):	Vialidad posterior (tipo y nombre):	
Lada:	Lada:	
Teléfono:	Teléfono:	
Extensión:	Extensión:	

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
	Persona física	Persona física
	RFC:	RFC:

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Datos del establecimiento		CURP (opcional):		CURP (opcional):	
Nombre(s):		Nombre(s):		Nombre(s):	
Primer apellido:		Primer apellido:		Primer apellido:	
Segundo apellido:		Segundo apellido:		Segundo apellido:	
Denominación o razón social (de ser el caso):		Denominación o razón social (de ser el caso):		Denominación o razón social (de ser el caso):	
Lada:		Lada:		Lada:	
Teléfono:		Teléfono:		Teléfono:	
Extensión:		Extensión:		Extensión:	
Correo electrónico:		Correo electrónico:		Correo electrónico:	
RFC:		RFC:		RFC:	
Denominación o razón social:		Denominación o razón social:		Denominación o razón social:	
Tipo de modificación		Dice		Debe decir	
Código postal:		Código postal:		Código postal:	
Tipo y nombre de vialidad:		Tipo y nombre de vialidad:		Tipo y nombre de vialidad:	
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, canalera, camino, privada, lonchería, entre otros)		(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, canalera, camino, privada, lonchería, entre otros)		(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, canalera, camino, privada, lonchería, entre otros)	
Número exterior:		Número exterior:		Número exterior:	
Número interior:		Número interior:		Número interior:	
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:		Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:		Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros)		(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros)		(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros)	
Localidad:		Localidad:		Localidad:	
Municipio o alcaldía:		Municipio o alcaldía:		Municipio o alcaldía:	
Entidad Federativa:		Entidad Federativa:		Entidad Federativa:	
Entre vialidad (tipo y nombre):		Entre vialidad (tipo y nombre):		Entre vialidad (tipo y nombre):	
Y vialidad (tipo y nombre):		Y vialidad (tipo y nombre):		Y vialidad (tipo y nombre):	
Vialidad posterior (tipo y nombre):		Vialidad posterior (tipo y nombre):		Vialidad posterior (tipo y nombre):	
Lada:		Lada:		Lada:	
Teléfono:		Teléfono:		Teléfono:	
Extensión:		Extensión:		Extensión:	
Horario del establecimiento		Horario del establecimiento		Horario del establecimiento	
D L M M J V S de		D L M M J V S de		D L M M J V S de	
D L M M J V S de		D L M M J V S de		D L M M J V S de	
Clave SCIAN y su descripción		Clave SCIAN y su descripción		Clave SCIAN y su descripción	

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
Representante legal	CURP (opcional): [REDACTED]	CURP (opcional): [REDACTED]
	Nombre(s): Silvia	Nombre(s): Silvia
	Primer apellido: Moscoso	Primer apellido: Moscoso
	Segundo apellido: Salcedo	Segundo apellido: Salcedo
	Lada: 55	Lada: 55
	Teléfono: 47500262	Teléfono: 47500262
	Extensión: N/A	Extensión: N/A
	Correo electrónico: smoscoso@amgen.com	Correo electrónico: [REDACTED]

Nota: Reproducir el apartado de representante legal, tantas veces como representantes legales tenga notificados o requiera notificar.

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
Representante legal	CURP (opcional): [REDACTED]	CURP (opcional): [REDACTED]
	Nombre(s): Max Alfredo	Nombre(s): Max Alfredo
	Primer apellido: Saráchaga	Primer apellido: Saráchaga
	Segundo apellido: Osterwalder	Segundo apellido: Osterwalder
	Lada: 55	Lada: 55
	Teléfono: 44244660	Teléfono: 44244660
	Extensión: N/A	Extensión: N/A
	Correo electrónico: msaracha@amgen.com	Correo electrónico: msaracha@amgen.com

Nota: Reproducir el apartado de representante legal, tantas veces como representantes legales tenga notificados o requiera notificar.

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
Representante legal	CURP (opcional): [REDACTED]	CURP (opcional): [REDACTED]
	Nombre(s): Wendoly Berenice	Nombre(s): Wendoly Berenice
	Primer apellido: Vázquez	Primer apellido: Vázquez
	Segundo apellido: Martínez	Segundo apellido: Martínez
	Lada: 55	Lada: 55
	Teléfono: 44244577	Teléfono: 44244577
	Extensión: N/A	Extensión: N/A
	Correo electrónico: wwazqu02@amgen.com	Correo electrónico: wwazqu02@amgen.com

Nota: Reproducir el apartado de representante legal, tantas veces como representantes legales tenga notificados o requiera notificar.

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
Representante legal	CURP (opcional): [REDACTED]	CURP (opcional): [REDACTED]
	Nombre(s): Arturo	Nombre(s): Arturo
	Primer apellido: López	Primer apellido: López
	Segundo apellido: Hernández	Segundo apellido: Hernández
	Lada: 55	Lada: 55

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP Y CORREO ELECTRÓNICO POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Teléfono: 44244597

Extensión: N/A

Correo electrónico: alopez09@amgen.com

Teléfono: 44244597

Extensión: N/A

Correo electrónico: alopez09@amgen.com

Nota: Reproducir el apartado de representante legal, tantas veces como representantes legales tenga notificados o requiera notificar.

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

CURP (opcional):

Nombre(s): Mónica

Primer apellido: Sánchez

Segundo apellido: Vázquez

Lada: 55

Teléfono: 44244682

Extensión: N/A

Correo electrónico: msánchez08@amgen.com

CURP (opcional):

Nombre(s): Mónica

Primer apellido: Sánchez

Segundo apellido: Vázquez

Lada: 55

Teléfono: 44244682

Extensión: N/A

Correo electrónico: msánchez08@amgen.com

Nota: Reproducir el apartado de representante legal, tantas veces como representantes legales tenga notificados o requiera notificar.

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

CURP (opcional):

Nombre(s): Carmina

Primer apellido: Yáñez

Segundo apellido: Gómez

Lada: 55

Teléfono: 44244624

Extensión: N/A

Correo electrónico: carminay@amgen.com

CURP (opcional):

Nombre(s): Carmina

Primer apellido: Yáñez

Segundo apellido: Gómez

Lada: 55

Teléfono: 44244624

Extensión: N/A

Correo electrónico: carminay@amgen.com

Nota: Reproducir el apartado de representante legal, tantas veces como representantes legales tenga notificados o requiera notificar.

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada: 55

Teléfono: 44244583

Extensión: N/A

Correo electrónico: mendozan@amgen.com

Nota: Reproducir el apartado de representante legal, tantas veces como representantes legales tenga notificados o requiera notificar.

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

CURP (opcional):

CURP (opcional):

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

legal	Nombre(s):	Nombre(s): Nestor
	Primer apellido:	Primer apellido: Villatoro
	Segundo apellido:	Segundo apellido: Álvarez
	Lada:	Lada: 55
	Teléfono:	Teléfono: 44244591
	Extensión:	Extensión: N/A
	Correo electrónico:	Correo electrónico: nestorv@amgen.com

Nota: Reproducir el apartado de representantes legal, tantas veces como representantes legales tenga notificados o requiera notificar.

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
Persona autorizada	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): Mónica Primer apellido: Sánchez Segundo apellido: Vázquez Lada: 55 Teléfono: 44244682 Extensión: N/A Correo electrónico: msanch08@amgen.com	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): Mónica Primer apellido: Sánchez Segundo apellido: Vázquez Lada: 55 Teléfono: 44244682 Extensión: N/A Correo electrónico: msanch08@amgen.com

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
Persona autorizada	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): Arturo Primer apellido: López Segundo apellido: Hernández Lada: 55 Teléfono: 44244597 Extensión: N/A Correo electrónico: alopez09@amgen.com	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): Arturo Primer apellido: López Segundo apellido: Hernández Lada: 55 Teléfono: 44244597 Extensión: N/A Correo electrónico: alopez09@amgen.com

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
Persona autorizada	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): Wendoly Beronica Primer apellido: Vázquez Segundo apellido: Martínez Lada: 55 Teléfono: 44244577 Extensión: N/A Correo electrónico: wwazqu02@amgen.com	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): Wendoly Beronica Primer apellido: Vázquez Segundo apellido: Martínez Lada: 55 Teléfono: 44244577 Extensión: N/A Correo electrónico: wwazqu02@amgen.com

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
Persona autorizada	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): Jessica Yvette Primer apellido: Méndez	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): Jessica Yvette Primer apellido: Méndez

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Segundo apellido: Cruz
Lada: 55
Teléfono: 44244575
Extensión: N/A
Correo electrónico: jmende03@amgen.com

Segundo apellido: Cruz
Lada: 55
Teléfono: 44244575
Extensión: N/A
Correo electrónico: jmende03@amgen.com

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): Carmina
Primer apellido: Yáñez
Segundo apellido: Gómez
Lada: 55
Teléfono: 44244624
Extensión: N/A
Correo electrónico: carminay@amgen.com

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): Carmina
Primer apellido: Yáñez
Segundo apellido: Gómez
Lada: 55
Teléfono: 44244624
Extensión: N/A
Correo electrónico: carminay@amgen.com

☒ Persona autorizada

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): Nidia Xanath
Primer apellido: Mendoza
Segundo apellido: López
Lada: 55
Teléfono: 44244583
Extensión: N/A
Correo electrónico: mendozan@amgen.com

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): Nidia Xanath
Primer apellido: Mendoza
Segundo apellido: López
Lada: 55
Teléfono: 44244583
Extensión: N/A
Correo electrónico: mendozan@amgen.com

☒ Persona autorizada

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): Avidan Alexander
Primer apellido: Chávez
Segundo apellido: Frausto
Lada: 55
Teléfono: 47500223
Extensión: N/A
Correo electrónico: achavezf@amgen.com

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): Nestor
Primer apellido: Villatoro
Segundo apellido: Álvarez
Lada: 55
Teléfono: 44244591
Extensión: N/A
Correo electrónico: nestorv@amgen.com

☒ Persona autorizada

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Suspensión de actividades

Reinicio de actividades

☐ Baja definitiva del establecimiento

De DD / MM / AAAA A DD / MM / AAAA

Fecha DD / MM / AAAA

Los datos declarados en este formato serán utilizados en los trámites que la empresa requiera posteriormente. Asegúrese que sean correctos y mantenerlos actualizados.

MÉXICO



COFOPRA

Cofepris

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Contacto:
Calle Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles,
Delegación Benito Juárez, Ciudad de México,
C.P. 03810.
Teléfono 01-800-033-5050
contacto@cofepris.gob.mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Declaro bajo protesta decir verdad que cumplo con los requisitos y normatividad aplicable, sin que me eximan de que la autoridad sanitaria verifique su cumplimiento, esto sin perjuicio de las sanciones en que puedo incurrir por falsedad de declaraciones dadas a una autoridad.

Los datos o anexos pueden contener información confidencial, ¿Está de acuerdo en hacerlos públicos?

☐ Si

☒ No

[Firma manuscrita]
17 SET. 2021

Wendoly Berenice Vázquez Martínez

Nombre completo y firma autógrafa del propietario
o representante legal

Para cualquier aclaración, duda y/o comentario con respecto a este trámite, sírvase llamar al Centro de Atención Telefónica de la COFEPRIS, en la Ciudad de México o de cualquier parte del país marque sin costo al 01-800-033-5050 y en caso de requerir el número de ingreso y/o seguimiento de su trámite enviado al Área de Tramitación Foránea marque sin costo al 01-800-420-4224.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Tabla "B" Categoría del producto

Categoría	Proceso	Grupo	Subgrupo
Productos	Obtención Elaboración Fabricación Preparación Conservación Mezclado Acondicionamiento Envasado Manipulación Transporte a temperatura ambiente Transporte a temperatura de refrigeración Distribución Expendio o suministro al público Almacenamiento a temperatura ambiente Almacenamiento a temperatura de refrigeración y/o congelación	Alimentos	Carne y sus productos Leche, sus productos y derivados Conservas de baja acidez Conservas acidificadas Los de la pesca y sus derivados (frescos y congelados) Alimentos congelados Cereales, leguminosas, sus productos y botanas Azúcar y productos de confitería Cacao, café, té y sus derivados Condimentos y aderezos Alimentos preparados (pastales, ensaladas, salsas) Huevo y sus productos Frutas, hortalizas y sus derivados Aceites y grasas comestibles Alimentos industrializados Alimentos biotecnológicos Alimentos deshidratados
		Suplementos alimenticios	Pólvora para preparar bebidas Cápsulas Tabletas o comprimidos Jarabe
		Bebidas no alcohólicas	Agua envasada (mineral, mineralizada y/o purificada) Jugos y néctares Bebidas adicionadas con cafeína Bebidas saborizadas Pólvora o jarabe para preparar bebidas Bebidas para deportistas Hielo potable Nieve Bebidas congeladas
		Bebidas alcohólicas	Fermentadas Destiladas Preparadas Cortel Licor o crema
		Productos cosméticos	Productos para el cabello Productos de uso facial y/o corporal Productos para los ojos y cejas Productos para manos y uñas Productos para los labios Productos de aromacología y aromología (Perfumes y fragancias)
		Productos de aseo y limpieza	Productos especiales para textiles Productos para desobstruir conductos sanitarios Productos para el ambiente Productos para la higiene Productos para la limpieza Productos para protección o acabado lustroso
		Materia prima	Lácteos y cárnico Aceites y grasas Féculas, harinas y derivados
		Expendio y suministro de alimentos	Comedores industriales Barros, cantinas, discotecas, etc. Restaurantes, taquerías, etc. Cafeterías Servicios de banquetes
		Aditivos	Gelificantes o espesantes Saborizantes Edulcorantes Antioxidantes Colorantes Conservadores
		Tatuajes	Tatuajes Perforaciones Micropigmentaciones
Servicios	Servicio de tatuajes, micropigmentaciones y perforaciones	Tatuajes	

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Tabla "B" (continuación)

Categoría	Proceso	Grupo	Subgrupo
Servicios de salud	Servicios de atención médica que no realizan actos quirúrgicos u obstétricos o consultorios	Consultorio de medicina general	Nombre de la especialidad
		Consultorio de atención médica especializada	
		Consultorio de estomatología	
		Otros consultorios para el cuidado de la salud	
Servicios de salud	Servicios auxiliares de diagnóstico y tratamiento	Laboratorios	Especificar
		Gabinetes de diagnóstico	Laboratorios de análisis clínicos
		Planificación familiar	Toma de muestras
		Salud mental	Patología clínica
Servicios de salud	Servicios de asistencia social	Rehabilitación	Anatomía patológica
		Atención médica paliativa	Histopatología y citología exfoliativa
		Asistencia social	Ultrasonografía
Instrumentos para la salud	Expendio o suministro al público	Comercio al por menor de lentes	Especificar
		Remedios herbolarios	
		Dispositivos médicos	Equipo médico
			Prótesis, órtesis y ayudas funcionales
Instrumentos para la salud	Distribución	Medicamentos	Agentes de diagnóstico
		Materias primas para medicamentos	Materiales quirúrgicos y de curación
		Medicamentos	Productos higiénicos
		Farmacia alopatética	Instrumentos de uso odontológico
Instrumentos para la salud	Distribución	Farmacia homeopática	Representante legal en México de una empresa en el extranjero
		Sofía	Nombre químico de la sustancia
		Plaguicidas	Medicamentos alopatéticos
		Sustancias tóxicas	(además indicar la fracción del medicamento según el tipo de suministro o venta al público)
Salud ambiental	Almacenamiento	Precursor químico y/o producto químico esencial	Medicamentos homeopáticos
		Nutrientes vegetales	Medicamentos herbolarios
		Productos con límite de metales pesados	Medicamentos vitamínicos
			Medicamentos biotecnológicos
Salud ambiental	Comercialización o distribución		Químicos
			Bioquímicos
			Microbianos
			Botánicos
Salud ambiental	Expendio o suministro al público		Misceláneos
			Nombre químico de la sustancia tóxica
			Nombre del precursor y/o producto químico esencial
			Fertilizante
Salud ambiental	Expendio o suministro al público		Mejorador de suelo
			Humectante de suelo
			Inoculante
			Regulador de crecimiento
Salud ambiental	Expendio o suministro al público		Juguetes
			Cerámica vidriada
			Artículos escolares

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Aviso de Funcionamiento, de Responsable Sanitario y de Modificación o Baja

Homoclave del formato

FF-COFEPRIS-02

Número de RUPA

Uso exclusivo de la COFEPRIS

Número de Ingreso

2 133 00507B1123

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, CURP, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Antes de llenar este formato lee cuidadosamente el instructivo, la guía y el listado de documentos anexos. Llenar con letra de molde legible o a máquina o a computadora. El formato no será válido si presenta tachaduras o entredaduras en la información.

1. Homoclave, nombre y modalidad del trámite

Homoclave: COFEPRIS-05-007-B Nombre: Aviso de Modificación o Baja al Aviso de Funcionamiento y/o Responsable Sanitario del Establecimiento de Insumos para la Salud.
Modalidad: Modalidad B.- Almacén de Depósito y/o Distribución de Dispositivos Médicos o Remedios Herbolarios o Medicamentos No Controlados o Materia Prima para Medicamentos No Controlados.

2. Datos del propietario

Persona física

Persona moral

RFC:
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión:
Correo electrónico:

RFC: AME050622FA6
Denominación o razón social: AMGEN MÉXICO S.A. DE C.V.

Representante legal o apoderado que solicita el trámite

RFC: [REDACTED]
CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): Wendy Berenice
Primer apellido: Vázquez
Segundo apellido: Martínez
Lada: 55 01 JUL. 2021
Teléfono: 44244577
Extensión: N/A
Correo electrónico: wvazqu02@amgen.com

Domicilio fiscal del propietario

Código postal: 01210
Tipo y nombre de vía: Avenida Vasco de Quiroga

Localidad: N/A
Municipio o alcaldía: Álvaro Obregón
Entidad Federativa: Ciudad de México
Entre vía (tipo y nombre): Calle Antonio Dovalí Jaime
Y vía (tipo y nombre): Calle Guillermo González Camarena
Vía posterior (tipo y nombre): N/A
Lada: 55
Teléfono: 44244600

(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, caminata, camino, privada, tenencia entre otras)

Número exterior: 3000 Número interior: Piso 4
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:
Colonia Santa Fe

"De conformidad con los artículos 4 y 69-M, fracción V de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, los formatos para solicitar trámites y servicios deberán publicarse en el Diario Oficial de la Federación (DOF)"

MÉXICO



GOB.MEX

Cofepris

Contacto:
Calle Oklahoma No. 14, colonia Nápoles;
Delegación Benito Juárez, Ciudad de México,
C.P. 03810.
Teléfono 01-800-033-5050
contacto@cofepris.gob.mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)

Extensión: N/A

3. Datos del establecimiento

RFC: AME060622FA5

Denominación o razón social: AMGEN MÉXICO S.A. DE C.V.

Indique la clave y descripción del giro que corresponda al establecimiento de acuerdo al Sistema de Clasificación Industrial de América del Norte:

Clave SCIAN

Descripción del SCIAN

433110

COMERCIO AL POR MAYOR DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (incluye medicamentos y remedios herbolarios. Sin manejo de medicamentos controlados ni biológicos)

Nota: Si el espacio es insuficiente para las claves SCIAN añada los renglones necesarios.

Horario de operaciones

D	L	M	M	J	V	S	de	08:00	a	18:00
D	L	M	M	J	V	S	de	08:00	a	18:00
29							50	10		2020

Fecha de inicio de operaciones:

Domicilio del establecimiento

Código postal: 64010

Tipo y nombre de vialidad: Carretera Lago de Guadalupe

Localidad: N/A

Municipio o alcaldía: Tlalnepantla de Baz

Entidad Federativa: México

Entre vialidad (tipo y nombre): Calle Hidalgo

Y vialidad (tipo y nombre): Avenida San Martín Obispo

Vialidad posterior (tipo y nombre): N/A

Lada: 55

Teléfono: 44244633

Extensión: N/A

(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, tenencia entre otros)

Número exterior: Km 27.5 Número interior: Nueva 4, Lote 2 - C1, C2, C3

Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:

Colonia San Pedro Barrientos

(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)

Representante(s) legal(es) y persona(s) autorizada(s)

Representante legal

Persona autorizada

CURP (apenas):

Nombre(s): Silvia

Primer apellido: Mocteco

Segundo apellido: Salcedo

Lada: 55

Teléfono: 47500262

Extensión: N/A

Correo electrónico: smocteco@amgen.com

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

CURP (apenas):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión: N/A

Correo electrónico:

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, NOMBRE DE PERSONA FÍSICA, DISTINTA AL REPRESENTANTE LEGAL, TELEFONO CORREO ELECTRÓNICO, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): Max Alfredo
 Primer apellido: Saráchaga
 Segundo apellido: Osterwalder
 Lada: 55
 Teléfono: 44244660
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: msaracha@amgen.com

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): Wendoly Berenice
 Primer apellido: Vázquez
 Segundo apellido: Martínez
 Lada: 55
 Teléfono: 44244577
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: wwazqu02@amgen.com

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Representante legal

CURP (opcional): LOHA900328HDFPRR01
 Nombre(s): Arturo
 Primer apellido: López
 Segundo apellido: Hernández
 Lada: 55
 Teléfono: 44244597
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: alopez09@amgen.com

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: [REDACTED]
 Teléfono: [REDACTED]
 Extensión: [REDACTED]

Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: [REDACTED]
 Teléfono: [REDACTED]
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: [REDACTED]

Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: [REDACTED]
 Teléfono: [REDACTED]
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: [REDACTED]

Persona autorizada

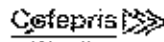
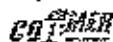
CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: 55
 Teléfono: 44244575
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: [REDACTED]

Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: 55
 Teléfono: 44244624
 Extensión: N/A

SE CANCELAN DATOS
 PERSONALES DE
 PERSONA(S) FÍSICAS
 IDENTIFICABLE(S) TALES
 COMO: CURP, NOMBRE DE
 PERSONA FÍSICA,
 DISTINTA AL
 REPRESENTANTE LEGAL,
 CORREO ELECTRÓNICO,
 POR CONSIDERARSE
 INFORMACIÓN CUYA
 DIFUSIÓN PUEDE
 AFECTAR A LA ESFERA
 PRIVADA DE LA MISMA,
 DE CONFORMIDAD CON LO
 ESTABLECIDO EN LOS
 ARTÍCULOS 113
 FRACCIÓN I Y 118 DE LA
 LEY FEDERAL DE
 TRANSPARENCIA Y
 ACCESO A LA
 INFORMACIÓN PÚBLICA.
 D.O.F. 09-mayo-2016

MÉXICO



Contacto:
 Calle Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles;
 Delegación Benito Juárez, Ciudad de México,
 C.P. 06910.
 Teléfono 01-800-033-5050
 contacto@cofepris.gob.mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Correo electrónico:

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Correo electrónico: cambray@amgen.com

Representante legal

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Persona autorizada

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión: N/A

Correo electrónico:

Representante legal

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Persona autorizada

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión: 1501, 2021

Correo electrónico:

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, NOMBRE DE PERSONA FÍSICA, DISTINTA AL REPRESENTANTE LEGAL, CORREO ELECTRÓNICO, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

4. Datos de la ambulancia

Seleccione el tipo de unidad móvil.

En caso de alta o baja de la ambulancia utilice la primera tabla.

En caso de modificar los datos de la ambulancia utilice la primera tabla para anotar los datos actuales y la segunda tabla para los datos ya modificados.

Primera tabla

Segunda tabla

Primera tabla				Segunda tabla			
Aérea	Marítima		Terrestre	Aérea	Marítima		Terrestre
Alta	Baja		A modificar	Ya modificado			
Características	Ambulancia de cuidados intensivos	Ambulancia de urgencias	Ambulancia de traslados	Características	Ambulancia de cuidados intensivos	Ambulancia de urgencias	Ambulancia de traslados
Marca				Marca			
Modelo				Modelo			
Número de placas				Número de placas			
Número de motor				Número de motor			

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

5. Datos del responsable sanitario (excepto para productos y servicios)

En caso de alta o baja del responsable sanitario utilice la primera columna.

En caso de modificar los datos del responsable sanitario utilice la primera columna para anotar los datos actuales y la segunda columna para los datos ya modificados.

Primera columna										Segunda columna											
Alta					Baja					A modificar					Ya modificado						
RFC:										RFC:											
CURP (opcional):										CURP (opcional):											
Nombre(s):										Nombre(s):											
Primer apellido:										Primer apellido:											
Segundo apellido:										Segundo apellido:											
Lada:										Lada:											
Teléfono:										Teléfono:											
Extensión:										Extensión:											
Correo electrónico:										Correo electrónico:											
Con título profesional de:										Con título profesional de:											
Título profesional expedido por:										Título profesional expedido por:											
Número de cédula profesional:										Número de cédula profesional:											
Con especialidad de:										Con especialidad de:											
Título de especialidad expedido por:										Título de especialidad expedido por:											
Número de cédula de la especialidad:										Número de cédula de la especialidad:											
Horario de operaciones										Horario de operaciones											
D	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	A	PM:MM	D	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	B	PM:MM
O	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	B	PM:MM	O	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	B	PM:MM
Firma del responsable sanitario										Firma del responsable sanitario:											

Nota: Firmar este recuadro en caso de alta o baja

Nota: Firmar este recuadro en caso de modificación o actualización

6. Datos del producto o servicio nuevo o a modificar

En caso de alta o baja de productos utilice ambas columnas (un producto por columna).

En caso de modificar los datos de productos la primera columna para anotar los datos actuales y la segunda columna para los datos ya modificados.

Producto o Servicio										Producto o Servicio									
1) Solo llenar este apartado en caso de producto:										1) Solo llenar este apartado en caso de producto:									
Nuevo			A modificar			Baja				Nuevo			Ya modificado			Baja			
2) Anote la categoría del producto o servicio conforme a la tabla "B":										2) Anote la categoría del producto o servicio conforme a la tabla "B":									

MÉXICO



COFOPRIS

Cofepri

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Contacto:
Calle Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles;
Delegación Benito Juárez, Ciudad de México,
C.P. 03910,
Teléfono 01-800-033-5050
contacto@cofepri.gob.mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Categoría:

Insumos para la salud

Grupo:

Medicamentos

Subgrupo:

Medicamentos alopatícos **FEH 2021**

3) Denominación genérica y específica del producto o servicio:

4) Marca comercial del producto:

5) Si maquila este producto, seleccione y escriba los datos de la empresa a la cual maquila:

Persona física

RFC:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

Persona moral

RFC:

Denominación o razón social:

6) Si este producto es maquilado, seleccione y escriba los datos de la empresa maquiladora:

Persona física

RFC:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

Categoría:

Grupo:

Subgrupo:

3) Denominación genérica y específica del producto o servicio:

4) Marca comercial del producto:

5) Si maquila este producto, seleccione y escriba los datos de la empresa a la cual maquila:

Persona física

RFC:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

Persona moral

RFC:

Denominación o razón social:

6) Si este producto es maquilado, seleccione y escriba los datos de la empresa maquiladora:

Persona física

RFC:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

Persona moral

RFC:

Denominación o razón social:

7) Indique si el producto es nacional o importado:

Nacional

Importado

8) Proceso: (marque cada uno de los procesos que se relacionen con su producto conforme a la tabla "A")

1	2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15	

Nota: Reproducir el recuadro de producto o servicio, tantas veces como sea necesario conforme a lo establecido en cada tipo de trámite.

Tabla "A" Proceso

1. Obtención	5. Conservación	9. Manipulación	13. Almacenamiento a temperatura ambiente
2. Elaboración	6. Mezclado	10. Transporte a temperatura ambiente	14. Almacenamiento a temperatura de refrigeración y/o congelación
3. Fabricación	7. Acondicionamiento	11. Transporte a temperatura de refrigeración	15. Expendio o suministro al público
4. Preparación	8. Envasado	12. Distribución	

7. Modificación o actualización de datos para establecimientos

Seleccione la(s) modificación(es) o actualización(es) que desee realizar.

En la tabla "Dice" colocar los datos completos actuales.

En la tabla "Debe decir" colocar los datos completos ya modificados.

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

Persona física

Persona física

RFC:

RFC:

CURP (opcional):

CURP (opcional):

Nombre(s):

Nombre(s):

Primer apellido:

Primer apellido:

Segundo apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Lada:

Teléfono:

Teléfono:

Extensión:

Extensión:

Correo electrónico:

Correo electrónico:

Persona moral

Persona moral

RFC:

RFC:

Denominación o razón social:

Denominación o razón social:

MÉXICO



COFOPRO

Cofeprie

Contacto:
Calle Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles;
Delegación Benito Juárez, Ciudad de México,
C.P. 03810.
Teléfono 01-800-033-5050
contacto@cofeprie.gob.mx

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

Código postal:

Código postal:

Tipo y nombre de vialidad:

Tipo y nombre de vialidad:

(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, tenacera entre otros)

(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, tenacera entre otros)

Número exterior:

Número interior:

Número exterior:

Número interior:

Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:

Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:

Domicilio del
propietario
(domicilio fiscal)

(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)

(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)

Localidad:

Localidad:

Municipio o alcaldía:

Municipio o alcaldía:

Entidad Federativa:

Entidad Federativa:

Entre vialidad (tipo y nombre):

Entre vialidad (tipo y nombre):

Y vialidad (tipo y nombre):

Y vialidad (tipo y nombre):

Vialidad posterior (tipo y nombre):

Vialidad posterior (tipo y nombre):

Lada:

Lada:

Teléfono:

Teléfono:

Extensión:

Extensión:

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

Persona física

Persona física

RFC:

RFC:

CURP (opcional):

CURP (opcional):

Nombre(s):

Nombre(s):

Primer apellido:

Primer apellido:

Segundo apellido:

Segundo apellido:

Denominación o razón social (de ser el caso):

Denominación o razón social (de ser el caso):

Datos del
establecimiento

Lada:

Lada:

Teléfono:

Teléfono:

Extensión:

Extensión:

Correo electrónico:

Correo electrónico:

Persona moral

Persona moral

RFC:

RFC:

Denominación o razón social:

Denominación o razón social:

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

Código postal:

Código postal:

Tipo y nombre de vialidad:

Tipo y nombre de vialidad:

(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, interior, entre otros)

(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, interior, entre otros)

Número exterior:

Número interior:

Número exterior:

Número interior:

Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:

Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:

Domicilio del establecimiento

(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)

(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)

Localidad:

Localidad:

Municipio o alcaldía:

Municipio o alcaldía:

Entidad Federativa:

Entidad Federativa:

Entre vialidad (tipo y nombre):

Entre vialidad (tipo y nombre):

Y vialidad (tipo y nombre):

Y vialidad (tipo y nombre):

Vialidad posterior (tipo y nombre):

Vialidad posterior (tipo y nombre):

Lada:

Lada:

Teléfono:

Teléfono:

Extensión:

Extensión:

Horario del establecimiento

D L M M J V S de 24:00 a 24:00

D L M M J V S de 24:00 a 24:00

Clave SCIAN y su descripción

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

CURP (opcional):

CURP (opcional):

Nombre(s): Igor

Nombre(s): Silvia

Primer apellido: Izquierdo

Primer apellido: Moscoso

Segundo apellido: González

Segundo apellido: Salcedo

Lada: 55

Lada: 55

Teléfono: 44244535

Teléfono: 47500262

Extensión: N/A

Extensión: N/A

Correo electrónico: ilgor@amgen.com

Correo electrónico: smoscoso@amgen.com

Nota: Reproducir el apartado de representante legal, tantas veces como representantes legales tenga notificados o requiera notificar.

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

Representante legal

CURP (opcional):

CURP (opcional):

Nombre(s): Max Alfredo

Nombre(s): Max Alfredo

MÉXICO



AMGEN

Cofepris

Contacto:
Calle Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles;
Delegación Benito Juárez, Ciudad de México,
C.P. 03810.
Teléfono 01-800-033-5050
contacto@cofepris.gob.mx

ANEXOS

Página 9 de 14

DIVISIÓN DE CONTRA

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, NOMBRE DE PERSONA FÍSICA, DISTINTA AL REPRESENTANTE LEGAL, TELEFONO Y CORREO ELECTRÓNICO, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Primer apellido: Saráchaga
Segundo apellido: Osterwalder
Lada: 55
Teléfono: 44244660
Extensión: N/A

Correo electrónico: msaracha@amgen.com

Primer apellido: Saráchaga
Segundo apellido: Osterwalder
Lada: 55
Teléfono: 44244660
Extensión: N/A

Correo electrónico: msaracha@amgen.com

Nota: Reproducir el apartado de representante legal, tantas veces como representantes legales tenga notificados o requiera notificar.

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

☒ Representante legal

CURP (opcional):
Nombre(s): Wendy Berenice
Primer apellido: Vázquez
Segundo apellido: Martínez
Lada: 55
Teléfono: 44244577
Extensión: N/A
Correo electrónico: wvazqu02@amgen.com

CURP (opcional):
Nombre(s): Wendy Berenice
Primer apellido: Vázquez
Segundo apellido: Martínez
Lada: 55
Teléfono: 44244577
Extensión: N/A
Correo electrónico: wvazqu02@amgen.com

Nota: Reproducir el apartado de representante legal, tantas veces como representantes legales tenga notificados o requiera notificar.

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

☒ Representante legal

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión:
Correo electrónico:

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión: N/A
Correo electrónico:

Nota: Reproducir el apartado de representante legal, tantas veces como representantes legales tenga notificados o requiera notificar.

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

☒ Persona autorizada

CURP (opcional): SAVM880915MDFNZN01
Nombre(s): Mónica
Primer apellido: Sánchez
Segundo apellido: Vázquez
Lada: 55
Teléfono: 44244682
Extensión: N/A
Correo electrónico: msanch08@amgen.com

CURP (opcional):
Nombre(s): Mónica
Primer apellido: Sánchez
Segundo apellido: Vázquez
Lada: 55
Teléfono: 44244682
Extensión: N/A
Correo electrónico: msanch08@amgen.com

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

CURP (opcional):

CURP (opcional):

MÉXICO



COFEPRI

Cofepri

Contacto:
Calle Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles,
Delegación Benito Juárez, Ciudad de México,
C.P. 03810.
Teléfono 01-800-033-5050
contacto@cofepri.gob.mx

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, NOMBRE DE PERSONA FÍSICA, DISTINTA AL REPRESENTANTE LEGAL, TELEFONO Y CORREO ELECTRÓNICO, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

☒ Persona autorizada	Nombre(s): [REDACTED] Primer apellido: [REDACTED] Segundo apellido: [REDACTED] Lada: 55 Teléfono: 44244597 Extensión: N/A Correo electrónico: [REDACTED]	Nombre(s): [REDACTED] Primer apellido: [REDACTED] Segundo apellido: [REDACTED] Lada: [REDACTED] Teléfono: [REDACTED] Extensión: N/A Correo electrónico: [REDACTED]
Tipo de modificación	Dice	Debe decir
☒ Persona autorizada	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): [REDACTED] Primer apellido: [REDACTED] Segundo apellido: [REDACTED] Lada: 55 Teléfono: 44244577 Extensión: N/A Correo electrónico: [REDACTED]	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): [REDACTED] Primer apellido: [REDACTED] Segundo apellido: [REDACTED] Lada: [REDACTED] Teléfono: [REDACTED] Extensión: N/A Correo electrónico: [REDACTED]
Tipo de modificación	Dice	Debe decir
☒ Persona autorizada	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): [REDACTED] Primer apellido: [REDACTED] Segundo apellido: [REDACTED] Lada: 55 Teléfono: 44244575 Extensión: N/A Correo electrónico: [REDACTED]	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): [REDACTED] Primer apellido: [REDACTED] Segundo apellido: [REDACTED] Lada: [REDACTED] Teléfono: [REDACTED] Extensión: N/A Correo electrónico: [REDACTED]
Tipo de modificación	Dice	Debe decir
☒ Persona autorizada	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): [REDACTED] Primer apellido: [REDACTED] Segundo apellido: [REDACTED] Lada: 55 Teléfono: 44244524 Extensión: N/A Correo electrónico: [REDACTED]	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): [REDACTED] Primer apellido: [REDACTED] Segundo apellido: [REDACTED] Lada: [REDACTED] Teléfono: [REDACTED] Extensión: N/A Correo electrónico: [REDACTED]
Tipo de modificación	Dice	Debe decir
☒ Persona autorizada	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): [REDACTED] Primer apellido: [REDACTED] Segundo apellido: [REDACTED] Lada: 55 Teléfono: 44244583 Extensión: N/A	CURP (opcional): [REDACTED] Nombre(s): [REDACTED] Primer apellido: [REDACTED] Segundo apellido: [REDACTED] Lada: [REDACTED] Teléfono: [REDACTED] Extensión: N/A

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Correo electrónico: mendozan@amgen.com

Correo electrónico: mendozan@amgen.com

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

☒ Persona autorizada

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada: 55
Teléfono: 44244593
Extensión: N/A
Correo electrónico:

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión:
Correo electrónico:

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

☒ Persona autorizada

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada: 55
Teléfono: 47500223
Extensión: N/A
Correo electrónico:

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión: N/A
Correo electrónico:

Suspensión de actividades

Reinicio de actividades

Baja definitiva del establecimiento

De DD / MM / AAAA A DD / MM / AAAA Fecha DD / MM / AAAA

Los datos declarados en este formato serán utilizados en los trámites que la empresa requiera posteriormente. Asegúrese que sean correctos y mantenerlos actualizados.

Declaro bajo protesta decir verdad que cumplo con los requisitos y normatividad aplicable, sin que me eximan de que la autoridad sanitaria verifique su cumplimiento, esto sin perjuicio de las sanciones en que puedo incurrir por falsedad de declaraciones dadas a una autoridad.

Los datos o anexos pueden contener información confidencial, ¿Está de acuerdo en hacerlos públicos? SI ☒ No ☐

Wendoly Berenice Vázquez Martínez

Nombre completo y firma autógrafa del propietario o representante legal

Para cualquier aclaración, duda y/o comentario con respecto a este trámite, sírvase llamar al Centro de Atención Telefónica de la COFEPRIS, en la Ciudad de México o de cualquier parte del país marque sin costo al 01-800-033-5050 y en caso de requerir el número de ingreso y/o seguimiento de su trámite enviado al área de Tramitación Foránea marque sin costo al 01-800-420-4224.

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, NOMBRE DE PERSONA FÍSICA, DISTINTA AL REPRESENTANTE LEGAL, TELEFONO Y CORREO ELECTRÓNICO, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

MÉXICO



COFEPRIS

Cofepri

Contacto:
Calle Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles,
Delegación Benito Juárez, Ciudad de México,
C.F. 03810.
Teléfono 01-800-033-5050
contacto@cofepris.gob.mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Tabla "B" Categoría del producto

Categoría	Proceso	Grupo	Subgrupo
Productos	Obtención Elaboración Fabricación Preparación Conservación Mezclado Acondicionamiento Envasado Manipulación Transporte a temperatura ambiente Transporte a temperatura de refrigeración Distribución Expendio o suministro al público Almacenamiento a temperatura ambiente Almacenamiento a temperatura de refrigeración y/o congelación	Alimentos	Carne y sus productos
			Leche, sus productos y derivados
			Conservas de baja acidez
			Conservas acidificadas
			Los de la pesca y sus derivados (frescos y congelados)
			Alimentos congelados
			Cereales, leguminosas, sus productos y botanas
			Azúcar y productos de confitería
			Cacao, café, té y sus derivados
			Condimentos y aderezos
		Suplementos alimenticios	Alimentos preparados (pastes, ensaladas, salsas)
			Huevo y sus productos
			Frutas, hortalizas y sus derivados
			Aceites y grasas comestibles
			Alimentos industrializados
			Alimentos biotecnológicos
			Alimentos deshidratados
			Polvo para preparar bebidas
			Cápsulas
			Tabletas o comprimidos
Bebidas no alcohólicas	Jarabe		
	Agua envasada (natural, mineralizada y/o purificada)		
	Jugos y néctares		
	Bebidas azucaradas con cafeína		
	Bebidas saborizadas		
	Polvo o jarabe para preparar bebidas		
	Bebidas para deportistas		
	Hielo potable		
	Nieva		
	Bebidas congeladas		
Bebidas alcohólicas	Fermentadas		
	Cóctel		
Productos cosméticos	Destiladas		
	Licor o crema		
	Preparadas		
	Productos para el cabello		
	Productos de uso facial y/o corporal		
	Productos para los ojos y cejas		
	Productos para manos y uñas		
	Productos para los labios		
	Productos de aromacología y aromalogía (Perfumes y fragancias)		
	Productos de aseo y limpieza	Productos especiales para textiles	
Productos para desobstruir conductos sanitarios			
Productos para el ambiente			
Productos para la higiene			
Productos para la limpieza			
Productos para protección o acabado lustroso			
Materia prima		Lácteos y cárnicos	
		Aceites y grasas	
		Féculas, harinas y derivados	
		Comedores industriales	
	Bares, cantinas, discotecas, etc.		
	Restaurantes, taquerías, etc.		
	Gelificantes o espesantes		
	Saborizantes		
	Edulcorantes		
	Antioxidantes		
Expendio y suministro de alimentos	Colorantes		
	Conservadores		
	Cafeterías		
	Servicios de banquetes		
	Aditivos	Tatuajes	
		Perforaciones	
		Micropigmentaciones	
		Servicios	Servicio de tatuajes, micropigmentaciones y perforaciones
			Tatuajes
			Perforaciones
Micropigmentaciones			

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Tabla "B" (continuación)

Categoría	Proceso	Grupo	Subgrupo
Servicios de salud	Servicios de atención médica que no realizan actos quirúrgicos u obstétricos o consultorios	Consultorio de medicina general Consultorio de atención médica especializada Consultorio de estomatología Otros consultorios para el cuidado de la salud	Nombre de la especialidad Especificar Laboratorios de análisis clínicos Toma de muestras Patología clínica Anatomía patológica Histopatología y citología exfoliativa Ultrasonografía
	Servicios auxiliares de diagnóstico y tratamiento	Laboratorios	
	Servicios de asistencia social	Gabinetes de diagnóstico Planificación familiar Salud mental Rehabilitación Atención médica paliativa Asistencia social	
	Expendio o suministro al público	Comercio al por menor de lentes	Especificar
Insumos para la salud	Fabricación Almacenamiento Distribución Expendio o suministro al público	Remedios herbolarios	Equipo médico Prótesis, órtesis y ayudas funcionales Agentes de diagnóstico Materiales quirúrgicos y de curación Productos higiénicos Insumos de uso odontológico Representante legal en México de una empresa en el extranjero
	Distribución	Dispositivos médicos	
	Distribución Almacenamiento	Medicamentos	Nombre químico de la sustancia Medicamentos alopatícos (además indicar la fracción del medicamento según el tipo de suministro o venta al público) Medicamentos homeopáticos Medicamentos herbolarios Medicamentos vitamínicos Medicamentos biotecnológicos
	Expendio o suministro al público	Materias primas para medicamentos Medicamentos Farmacia alopatíca Farmacia homeopática Botica Plaguicidas	Químicos Bioquímicos Microbianos Botánicos Misceláneos
Salud ambiental	Almacenamiento Comercialización o distribución Expendio o suministro al público	Sustancias tóxicas Precursor químico y/o producto químico esencial Nutrientes vegetales	Nombre químico de la sustancia tóxica Nombre del precursor y/o producto químico esencial
		Productos con límite de metales pesados	Fertilizante Mejorador de suelo Humectante de suelo Juguetes Cerámica vidriada Artículos escolares
			Inoculante Regulador de crecimiento

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Aviso de Funcionamiento, de Responsable Sanitario y de Modificación o Baja

Homoclave del formato

FF-COFEPRIS-02

Número de RUPA

Uso exclusivo de la COFEPRIS

Número de ingreso

2033 00 507B 1294

Antes de llenar este formato lea cuidadosamente el instructivo, la guía y el listado de documentos anexos.
Llenar con letra de molde legible o a máquina o a computadora.

El formato no será válido si presenta tachaduras o enmendaduras en la información.

1. Homoclave, nombre y modalidad del trámite

Homoclave: COFEPRIS-05-007-B Nombre: Aviso de Modificación o Baja al Aviso de Funcionamiento y/o Responsable Sanitario del Establecimiento de Insumos para la Salud
Modalidad: Modalidad B.- Almacén de Depósito y/o Distribución de Dispositivos Médicos o Remedios Herbolarios o Medicamentos No Controlados o Materia Prima para Medicamentos No Controlados.

2. Datos del propietario

Persona física

RFC:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, CURP, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Persona moral

RFC: AME060622FA5

Denominación o razón social: AMGEN MÉXICO S.A. DE C.V.

Representante legal o apoderado que solicita el trámite

RFC:

CURP (opcional):

Nombre(s): Igor

Primer apellido: Izquierdo

Segundo apellido: González

Lada: 55

Teléfono: 44244636

Extensión: N/A

Correo electrónico: igor@amgen.com

Domicilio fiscal del propietario

Código postal: 01210

Tipo y nombre de vialidad: Avenida Vasco de Quiroga

(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros)

Número exterior: 3000

Número interior: Piso 4

Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:

Colonia Santa Fe

Localidad: N/A

Municipio o alcaldía: Álvaro Obregón

Entidad Federativa: Ciudad de México

Entre vialidad (tipo y nombre): Calle Antonio Dovati Jaime

Y vialidad (tipo y nombre): Calle Guillermo González Camarena

Vialidad posterior (tipo y nombre): N/A

Lada: 55

Teléfono: 44244600

"De conformidad con los artículos 4 y 69-M, fracción V de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, los formatos para solicitar trámites y servicios deberán publicarse en el Diario Oficial de la Federación (DOF)"

MÉXICO
ESTADOS UNIDOS MEXICANOSSE
SECRETARÍA DE ECONOMÍACofepris
Comisión Federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios

Contacto:
Calle Oldahoma No. 14, colonia Nápoles,
Delegación Benito Juárez, Ciudad de México,
C.P. 03810.
Teléfono 01-800-833-5050
contacto@cofepris.gob.mx

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros)

Extensión: N/A

3. Datos del establecimiento

RFC: AME060622FA5

Denominación o razón social: AMGEN MÉXICO S.A. DE C.V.

Indique la clave y descripción del giro que corresponda al establecimiento de acuerdo al Sistema de Clasificación Industrial de América del Norte:

Clave SCIAN

433110

Descripción del SCIAN

COMERCIO AL POR MAYOR DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (incluye medicamentos y remedios herbolarios. Sin manejo de medicamentos controlados ni biológicos)

23 NOV 2020

Nota: Si el espacio es insuficiente para las claves SCIAN añada los renglones necesarios.

Horario de operaciones

D L M M J V S de 08:00 a 18:00

D L M M J V S de 08:00 a 18:00

Fecha de inicio de operaciones: 29 / 10 / 2020

Domicilio del establecimiento

Código postal: 54010

Tipo y nombre de vía: Carretera Lago de Guadalupe

Localidad: N/A

Municipio o alcaldía: Tlalnepantla de Baz

Entidad Federativa: México

Entre vía (tipo y nombre): Calle Hidalgo

Y vía (tipo y nombre): Avenida San Martín Obispo

Vía posterior (tipo y nombre): N/A

Lada: 55

Teléfono: 44244633

Extensión: N/A

(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, etcétera entre otros)

Número exterior: Km 27.5 Número interior: Nave 4, Lote 2

Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano: C1, C2, C31

Colonia San Pedro Barrientos

(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros)

Representante(s) legal(es) y persona(s) autorizada(s)

Representante legal

CURP (opcional): IUGI730114HNEZNG05

Nombre(s): Igor

Primer apellido: Izquierdo

Segundo apellido: González

Lada: 55

Teléfono: 44244636

Extensión: N/A

Correo electrónico: igor@amgen.com

Persona autorizada

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión: N/A

Correo electrónico:

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, NOMBRE DE PERSONA FÍSICA, DISTINTA AL REPRESENTANTE LEGAL, TELEFONO Y CORREO ELECTRÓNICO, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): Max Alfredo
 Primer apellido: Saráchaga
 Segundo apellido: Osterwalder
 Lada: 55
 Teléfono: 44244660
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: msaracha@amgen.com

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: [REDACTED]
 Teléfono: [REDACTED]
 Extensión: [REDACTED]
 Correo electrónico: [REDACTED]

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: [REDACTED]
 Teléfono: [REDACTED]
 Extensión: [REDACTED]
 Correo electrónico: [REDACTED]

Representante legal

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: [REDACTED]
 Teléfono: [REDACTED]
 Extensión: [REDACTED]
 Correo electrónico: [REDACTED]

Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: [REDACTED]
 Teléfono: [REDACTED]
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: [REDACTED]

2-3 MAY 2020
 Persona autorizada

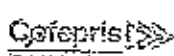
CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: [REDACTED]
 Teléfono: [REDACTED]
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: [REDACTED]

Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: [REDACTED]
 Teléfono: [REDACTED]
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: [REDACTED]

Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
 Nombre(s): [REDACTED]
 Primer apellido: [REDACTED]
 Segundo apellido: [REDACTED]
 Lada: [REDACTED]
 Teléfono: [REDACTED]
 Extensión: N/A
 Correo electrónico: [REDACTED]



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Contacto:
 Calle Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles,
 Delegación Benito Juárez, Ciudad de México,
 C.P. 03810.
 Teléfono 01-800-033-5050
 contacto@cofepris.gob.mx

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, NOMBRE DE PERSONA FÍSICA, DISTINTA AL REPRESENTANTE LEGAL, TELEFONO Y CORREO ELECTRÓNICO, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Representante legal

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión:
Correo electrónico:

Representante legal

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión:
Correo electrónico:

Representante legal

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión:
Correo electrónico:

Representante legal

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión:
Correo electrónico:

Nota: Reproducir los cuadros de representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces como sea necesario.

Persona autorizada

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión: N/A
Correo electrónico:

Persona autorizada

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión: N/A
Correo electrónico:

Persona autorizada

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión: N/A
Correo electrónico:

Persona autorizada

CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión: N/A
Correo electrónico:

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, NOMBRE DE PERSONA FÍSICA, DISTINTA AL REPRESENTANTE LEGAL, TELÉFONO Y CORREO ELECTRÓNICO, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

4. Datos de la ambulancia

Seleccione el tipo de unidad móvil.

En caso de alta o baja de la ambulancia utilice la primera tabla.

En caso de modificar los datos de la ambulancia utilice la primera tabla para anotar los datos actuales y la segunda tabla para los datos ya modificados.

Primera tabla

Segunda tabla

☐ Aérea	☐ Marítima	☐ Terrestre
☐ Alta	☐ Baja	☐ A modificar
Características	Ambulancia de cuidados intensivos	Ambulancia de urgencias
Modelo		Ambulancia de traslados
Número de placas		
Número de motor		

☐ Aérea	☐ Marítima	☐ Terrestre
☐ Ya modificado		
Características	Ambulancia de cuidados intensivos	Ambulancia de urgencias
Modelo		Ambulancia de traslados
Número de placas		
Número de motor		

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, CURP, NOMBRE DE PERSONA FÍSICA, DISTINTA AL REPRESENTANTE LEGAL, TELÉFONO, CORREO ELECTRÓNICO, PROFESIÓN, NÚMERO DE CEDULA, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

5. Datos del responsable sanitario (excepto para productos y servicios)

En caso de alta o baja del responsable sanitario utilice la primera columna.

En caso de modificar los datos del responsable sanitario utilice la primera columna para anotar los datos actuales y la segunda columna para los datos ya modificados.

Primera columna

Segunda columna

☐ Alta	☐ Baja	☐ A modificar
RFC:		
CURP (opcional):		
Nombre(s):	Wendoly Berenice	
Primer apellido:	Vázquez	
Segundo apellido:	Martínez	
Lada:	55	
Teléfono:	44 24 45 77	
Extensión:	N/A	
Correo electrónico:	vvazqu02@amgen.com	
Con título profesional de:	Licenciado	
Título profesional expedido por:	Instituto Politécnico Nacional	
Número de cédula profesional:		
Con especialidad de:	N/A	
Título de especialidad expedido por:	N/A	
Número de cédula de la especialidad:	N/A	
Horario de operaciones		
D L M M J V S de 08:00 a 18:00		

☐ Ya modificado
RFC:
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lada:
Teléfono:
Extensión:
Correo electrónico:
Con título profesional de:
Título profesional expedido por:
Número de cédula profesional:
Con especialidad de:
Título de especialidad expedido por:
Número de cédula de la especialidad:
Horario de operaciones
D L M M J V S de 08:00 a 18:00

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

D	L	M	M	J	V	S	de	08:00	a	13:00
Firma del responsable sanitario										
Nota: Firmar este recuadro en caso de alta o baja										

D	L	M	M	J	V	S	de	08:00	a	13:00
Firma del responsable sanitario										
23 NOV. 2020 Nota: Firmar este recuadro en caso de modificación o actualización										

6. Datos del producto o servicio nuevo o a modificar

En caso de alta o baja de productos utilice ambas columnas (un producto por columna).

En caso de modificar los datos de productos la primera columna para anotar los datos actuales y la segunda columna para los datos ya modificados.

Producto o Servicio
1) Solo llenar este apartado en caso de producto: ☐ Nuevo ☐ A modificar ☐ Baja 2) Anote la categoría del producto o servicio conforme a la tabla "B": Categoría: Insumos para la salud Grupo: Medicamentos Subgrupo: Medicamentos alopáticos (Fracción IV) 3) Denominación genérica y específica del producto o servicio: 4) Marca comercial del producto: 5) Si maquila este producto, seleccione y escriba los datos de la empresa a la cual maquila: ☐ Persona física RFC: CURP (opcional): Nombre(s): Primer apellido: Segundo apellido: Lada: Teléfono: Extensión: Correo electrónico:

Producto o Servicio
1) Solo llenar este apartado en caso de producto: ☐ Nuevo ☐ Ya modificado ☐ Baja 2) Anote la categoría del producto o servicio conforme a la tabla "B": Categoría: Grupo: Subgrupo: 3) Denominación genérica y específica del producto o servicio: 4) Marca comercial del producto: 5) Si maquila este producto, seleccione y escriba los datos de la empresa a la cual maquila: ☐ Persona física RFC: CURP (opcional): Nombre(s): Primer apellido: Segundo apellido: Lada: Teléfono: Extensión: Correo electrónico:

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

☐ Persona moral

RFC:

Denominación o razón social:

6) Si este producto es maquilado, seleccione y escriba los datos de la empresa maquiladora:

☐ Persona física

RFC:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

☐ Persona moral

RFC:

Denominación o razón social:

7) Indique si el producto es nacional o importado:

☐ Nacional

☐ Importado

8) Proceso: (marque cada uno de los procesos que se relacionan con su producto conforme a la tabla "A")

1	2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15	

Nota: Reproducir el recordatorio de producto o servicio, tantas veces como sea necesario conforme a lo establecido en cada tipo de trámite.

Tabla "A" Proceso

1. Obtención	5. Conservación	9. Manipulación	13. Almacenamiento a temperatura ambiente
2. Elaboración	6. Mezclado	10. Transporte a temperatura ambiente	14. Almacenamiento a temperatura de refrigeración y/o congelación
3. Fabricación	7. Acondicionamiento	11. Transporte a temperatura de refrigeración	15. expendio o suministro al público
4. Preparación	8. Envasado	12. Distribución	

☐ Persona moral

RFC:

Denominación o razón social:

6) Si este producto es maquilado, seleccione y escriba los datos de la empresa maquiladora:

☐ Persona física

RFC:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

☐ Persona moral

RFC:

Denominación o razón social:

7) Indique si el producto es nacional o importado:

☐ Nacional

☐ Importado

8) Proceso: (marque cada uno de los procesos que se relacionen con su producto conforme a la tabla "A")

1	2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15	

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

7. Modificación o actualización de datos para establecimientos

Seleccione la(s) modificación(es) o actualización(es) que desee realizar.

En la tabla "Dice" colocar los datos completos actuales.

En la tabla "Debe decir" colocar los datos completos ya modificados.

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
	Persona física	Persona física
	RFC:	RFC:
	CURP (opcional):	CURP (opcional):
	Nombre(s):	Nombre(s):
	Primer apellido:	Primer apellido:
	Segundo apellido:	Segundo apellido:
	Lada:	Lada:
	Teléfono:	Teléfono:
	Extensión:	Extensión:
	Correo electrónico:	Correo electrónico:
	Persona moral	Persona moral
	RFC:	RFC:
	Denominación o razón social:	Denominación o razón social:

Datos del
Propietario

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
	Código postal: 01210	Código postal: 01210
	Tipo y nombre de vialidad:	Tipo y nombre de vialidad:
	Avenida Vasco de Quiroga (Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros)	Avenida Vasco de Quiroga (Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros)
	Número exterior: 3000 Número Interior: Piso 4	Número exterior: 3000 Número Interior: Piso 4
	Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:
	Santa Fe (Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	Colonia Santa Fe (Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)
	Localidad: No Aplica	Localidad: N/A
	Municipio o alcaldía: Alvaro Obregón	Municipio o alcaldía: Alvaro Obregón
	Entidad Federativa: Distrito Federal	Entidad Federativa: Ciudad de México
	Entre vialidad (tipo y nombre): Calle Antonio Dovalí Jaime	Entre vialidad (tipo y nombre): Calle Antonio Dovalí Jaime
	Y vialidad (tipo y nombre): Calle Guillermo González Camarena	Y vialidad (tipo y nombre): Calle Guillermo González Camarena
	Vialidad posterior (tipo y nombre): N/A	Vialidad posterior (tipo y nombre): N/A
	Lada: 55	Lada: 55
	Teléfono: 44244600	Teléfono: 44244600
	Extensión: -	Extensión: N/A

Domicilio del
propietario
(domicilio fiscal)

Contacto:
Calle Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles;
Delegación Benito Juárez, Ciudad de México,
C.P. 03810.
Teléfono 01-800-033-5050
contacto@enfepids.gob.mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
	Persona física	Persona física
RFC:		RFC:
CURP (opcional):		CURP (opcional):
Nombre(s):		Nombre(s):
Primer apellido:		Primer apellido:
Segundo apellido:		Segundo apellido:
Denominación o razón social (de ser el caso):		Denominación o razón social (de ser el caso):
Datos del establecimiento		
Lada:		Lada:
Teléfono:		Teléfono:
Extensión:		Extensión:
Correo electrónico:		Correo electrónico:
	Persona moral	Persona moral
RFC:		RFC:
Denominación o razón social:		Denominación o razón social:

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
Código postal:	54010	Código postal: 54010
Tipo y nombre de vialidad:	Carretera Lago de Guadalupe	Tipo y nombre de vialidad: Carretera Lago de Guadalupe
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros)		(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros)
Número exterior:	Km 27.5	Número exterior: Km 27.5
Número interior:	Nave 4, Lote 2 - C1	Número interior: Nave 4, Lote 2 - C1, C2, C31
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	San Pedro Barrientos	Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano: Colonia San Pedro Barrientos
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros)		(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros)
Localidad:	No Aplica	Localidad: N/A
Municipio o alcaldía:	Tlalnequanta de Baz	Municipio o alcaldía: Tlalnequanta de Baz
Entidad Federativa:	México	Entidad Federativa: México
Entre vialidad (tipo y nombre):	Calle Hidalgo	Entre vialidad (tipo y nombre): Calle Hidalgo
Y vialidad (tipo y nombre):	Avenida San Martín Obispo	Y vialidad (tipo y nombre): Avenida San Martín Obispo
Vialidad posterior (tipo y nombre):		Vialidad posterior (tipo y nombre): N/A
Lada:	55	Lada: 55
Teléfono:	44244633	Teléfono: 44244633
Extensión:		Extensión: N/A

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Horario del establecimiento	D	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	a	HH:MM	D	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	a	HH:MM
	D	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	a	HH:MM	D	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	a	HH:MM

Clave SCIAN y su descripción

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

☒ Representante legal

CURP (opcional):

Nombre(s): Igor

Primer apellido: Izquierdo

Segundo apellido: González

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico: igor@amgen.com

CURP (opcional):

Nombre(s): 23 Igor, 5520

Primer apellido: Izquierdo

Segundo apellido: González

Lada: 55

Teléfono: 44244636

Extensión: N/A

Correo electrónico: igor@amgen.com

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

☒ Representante legal

CURP (opcional):

Nombre(s): Max Alfredo

Primer apellido: Saráchaga

Segundo apellido: Osterwalder

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico: msaracha@amgen.com

CURP (opcional):

Nombre(s): Max Alfredo

Primer apellido: Saráchaga

Segundo apellido: Osterwalder

Lada: 55

Teléfono: 44244660

Extensión: N/A

Correo electrónico: msaracha@amgen.com

Nota: Reproducir el apartado de representante legal, tantas veces como representantes legales tenga notificados o requiera notificar.

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

☒ Persona autorizada

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Lada:

Teléfono:

Extensión: N/A

Correo electrónico:

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

☒ Persona autorizada

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Segundo apellido: [REDACTED]
Lada: [REDACTED]
Teléfono: [REDACTED]
Extensión: [REDACTED]
Correo electrónico: [REDACTED]

Segundo apellido: [REDACTED]
Lada: [REDACTED]
Teléfono: [REDACTED]
Extensión: N/A
Correo electrónico: [REDACTED]

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

☒ Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): [REDACTED]
Primer apellido: [REDACTED]
Segundo apellido: [REDACTED]
Lada: [REDACTED]
Teléfono: [REDACTED]
Extensión: [REDACTED]
Correo electrónico: [REDACTED]

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): [REDACTED]
Primer apellido: [REDACTED]
Segundo apellido: [REDACTED]
Lada: [REDACTED]
Teléfono: [REDACTED]
Extensión: N/A
Correo electrónico: [REDACTED]

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

☒ Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): [REDACTED]
Primer apellido: [REDACTED]
Segundo apellido: [REDACTED]
Lada: [REDACTED]
Teléfono: [REDACTED]
Extensión: [REDACTED]
Correo electrónico: [REDACTED]

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): [REDACTED]
Primer apellido: [REDACTED]
Segundo apellido: [REDACTED]
Lada: [REDACTED]
Teléfono: [REDACTED]
Extensión: N/A
Correo electrónico: [REDACTED]

Tipo de modificación

Dice

Debe decir

☒ Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): [REDACTED]
Primer apellido: [REDACTED]
Segundo apellido: [REDACTED]
Lada: [REDACTED]
Teléfono: [REDACTED]
Extensión: [REDACTED]
Correo electrónico: carmitay@amgen.com

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): [REDACTED]
Primer apellido: [REDACTED]
Segundo apellido: [REDACTED]
Lada: [REDACTED]
Teléfono: [REDACTED]
Extensión: N/A
Correo electrónico: [REDACTED]

Tipo de modificación

Dice

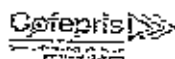
Debe decir

☒ Persona autorizada

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): [REDACTED]
Primer apellido: [REDACTED]
Segundo apellido: [REDACTED]
Lada: [REDACTED]
Teléfono: [REDACTED]
Extensión: [REDACTED]
Correo electrónico: [REDACTED]

CURP (opcional): [REDACTED]
Nombre(s): [REDACTED]
Primer apellido: [REDACTED]
Segundo apellido: [REDACTED]
Lada: [REDACTED]
Teléfono: [REDACTED]
Extensión: N/A
Correo electrónico: [REDACTED]

MÉXICO



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Contacto:
Calle Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles;
Delegación Benito Juárez, Ciudad de México,
C.P. 03810.
Teléfono 01-800-033-5050
contacto@cofepris.gob.mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
☒ Persona autorizada	CURP (opcional):	CURP (opcional):
	Nombre(s):	Nombre(s):
	Primer apellido:	Primer apellido:
	Segundo apellido:	Segundo apellido:
	Lada:	Lada:
	Teléfono:	Teléfono:
	Extensión:	Extensión: N/A
Correo electrónico:	Correo electrónico: 2020	

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
☒ Persona autorizada	CURP (opcional):	CURP (opcional):
	Nombre(s):	Nombre(s):
	Primer apellido:	Primer apellido:
	Segundo apellido:	Segundo apellido:
	Lada:	Lada:
	Teléfono:	Teléfono:
	Extensión:	Extensión: N/A
Correo electrónico:	Correo electrónico:	

Tipo de modificación	Dice	Debe decir
☒ Persona autorizada	CURP (opcional):	CURP (opcional):
	Nombre(s):	Nombre(s):
	Primer apellido:	Primer apellido:
	Segundo apellido:	Segundo apellido:
	Lada:	Lada:
	Teléfono:	Teléfono:
	Extensión:	Extensión: N/A
Correo electrónico:	Correo electrónico:	

Nota: Reproducir el apartado de persona autorizada, tantas veces como personas autorizadas tenga notificadas o requiera notificar.

Suspensión de actividades			Reinicio de actividades			Baja definitiva del establecimiento		
De	DD / MM / AAAA	A	DD / MM / AAAA	DD / MM / AAAA	DD / MM / AAAA	DD / MM / AAAA	DD / MM / AAAA	DD / MM / AAAA

Los datos declarados en este formato serán utilizados en los trámites que la empresa requiera posteriormente. Asegúrese que sean correctos y mantenerlos actualizados.

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CURP, NOMBRE DE PERSONA FÍSICA, DISTINTA AL REPRESENTANTE LEGAL, TELEFONO Y CORREO ELECTRÓNICO, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Declaro bajo protesta decir verdad que cumplo con los requisitos y normatividad aplicable, sin que me eximan de que la autoridad sanitaria verifique su cumplimiento, esto sin perjuicio de las sanciones en que puedo incurrir por falsedad de declaraciones dadas a una autoridad.

Los datos o anexos pueden contener información confidencial, ¿está de acuerdo en hacerlos públicos? ☐ Sí ☒ No

23 NOV 2020
IGOR LOMERDO GONZALEZ

Nombre completo y firma autógrafa del propietario
o representante legal

Para cualquier aclaración, duda y/o comentario con respecto a este trámite, sírvase llamar al Centro de Atención Telefónica de la COFEPRIS, en la Ciudad de México o de cualquier parte del país marque sin costo al 01-800-033-5050 y en caso de requerir el número de Ingreso y/o seguimiento de su trámite enviado al área de Tramitación Foránea marque sin costo al 01-800-420-4224.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Tabla "B" Categoría del producto

Categoría	Proceso	Grupo	Subgrupo
Productos	Obtención Elaboración Fabricación Preparación Conservación Mezclado Acondicionamiento Envasado Manipulación Transporte a temperatura ambiente Transporte a temperatura de refrigeración Distribución Expendio o suministro al público Almacenamiento a temperatura ambiente Almacenamiento a temperatura de refrigeración y/o congelación	Alimentos	Carne y sus productos Leche, sus productos y derivados Conservas de baja acidez Conservas acidificadas Los de la pesca y sus derivados (frescos y congelados) Alimentos congelados Cereales, leguminosas, sus productos y botanas Azúcar y productos de confitería Cacao, café, té y sus derivados Condimentos y aderezos Alimentos preparados (pastelas, ensaladas, salsas) Huevo y sus productos Frutas, hortalizas y sus derivados Aceites y grasas comestibles Alimentos industrializados Alimentos biotecnológicos Alimentos deshidratados
			Polvo para preparar bebidas Cápsulas
			Tabletas o comprimidos Jarabe
			Aguas embotelladas (mineral, mineralizada y/o purificada) Jugos y néctares Bebidas adicionadas con cafeína Bebidas saborizadas Polvo o jarabe para preparar bebidas Bebidas para deportistas Hielo potable Nieve
			Bebidas congeladas
			Fermentadas Destiladas Preparadas
			Cóctel Licor o crema
			Productos para el cabello Productos de uso facial y/o corporal Productos para los ojos y cejas Productos para manos y uñas Productos para los labios Productos de aromacología y aromología (Perfumes y fragancias) Productos especiales para textiles Productos para desobstruir conductos sanitarios Productos para el ambiente Productos para la higiene Productos para la limpieza Productos para protección o acabado lustroso
			Lácteos y cárnicos Aceites y grasas Féculas, harinas y derivados Comedores industriales Bares, cantinas, discotecas, etc. Restaurantes, taquerías, etc. Gelificantes o espesantes Saborizantes Edulcorantes Antioxidantes Colorantes Conservadores
			Tatuajes Piercings Micropigmentaciones
Servicios	Servicio de tatuajes, micropigmentaciones y perforaciones	Tatuajes	

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Tabla "B" (continuación)

Categoría	Proceso	Grupo	Subgrupo
Servicios de salud	Servicios de atención médica que no realizan actos quirúrgicos u obstétricos o consultorios	Consultorio de medicina general Consultorio de atención médica especializada Consultorio de estomatología Otros consultorios para el cuidado de la salud	Nombre de la especialidad Especificar
	Servicios auxiliares de diagnóstico y tratamiento	Laboratorios	Laboratorios de análisis clínicos Toma de muestras Patología clínica Anatomía patológica Histopatología y citología exfoliativa Ultrasonografía
	Servicios de asistencia social	Gabinetes de diagnóstico Planificación familiar Salud mental Rehabilitación Atención médica paliativa Asistencia social	Especificar
	Expendio o suministro al público	Comercio al por menor de lentes	
Insumos para la salud	Fabricación Almacenamiento Distribución Expendio o suministro al público	Remedios herbolarios Dispositivos médicos	Equipo médico Prótesis, órtesis y ayudas funcionales Agentes de diagnóstico Materiales quirúrgicos y de curación Productos higiénicos Insumos de uso odontológico Representante legal en México de una empresa en el extranjero
	Distribución	Medicamentos	Nombre químico de la sustancia
	Distribución Almacenamiento	Materias primas para medicamentos Medicamentos Farmacia alopática Farmacia homeopática Botica	Medicamentos alopáticos (además indicar la fracción del medicamento según el tipo de suministro o venta al público) Medicamentos homeopáticos Medicamentos herbolarios Medicamentos vitamínicos Medicamentos biotecnológicos
	Expendio o suministro al público	Plaguicidas	Químicos Bioquímicos Microbianos Botánicos Misceláneos
Salud ambiental	Almacenamiento Comercialización o distribución Expendio o suministro al público	Sustancias tóxicas Precursor químico y/o producto químico esencial Nutrientes vegetales	Nombre químico de la sustancia tóxica Nombre del precursor y/o producto químico esencial
		Productos con límite de metales pesados	Fertilizante Mejorador de suelo Humectante de suelo Inoculante Regulador de crecimiento
			Juguetes Cerámica vidriada Artículos escolares

SIN TEXTO

RESULTADO TÉCNICO DE LA EVALUACIÓN DE INCLUSIÓN DEL (LOS) REGISTRO(S) SANITARIO(S) PRESENTADA POR EL PROVEEDOR:
AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.

EN ATENCIÓN A LA SOLICITUD DEL PROVEEDOR PRESENTADA ANTE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO, MEDIANTE ESCRITO, PARA LA INCLUSIÓN DEL (OS) REGISTRO(S) SANITARIO(S) A TRAVÉS DE CONVENIO MODIFICATORIO, PARA LA(S) CLAVE(S) 010.000.6086.00 Y 010.000.5624.00, QUE AMPARA EL CONTRATO NÚMERO U230490, EL CUAL DERIVÓ DEL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN No. AA-12-5-512-012000991-1-176-2023. ESTA DIVISIÓN EN SU CARÁCTER DE ÁREA TÉCNICA Y CONFORME A LOS NUMERALES 4.23 INCISO f), 4.39 Y 5.3.9 INCISO a) DE LAS POLÍTICAS, BASES Y LINEAMIENTOS EN MATERIA DE ADQUISICIONES, ARRENDAMIENTOS Y SERVICIOS DEL IMSS ACTUALIZADAS EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 2023, EN APEGO AL APARTADO DE "INCLUSIÓN DE REGISTROS SANITARIOS" DEL ANEXO TÉRMINOS Y CONDICIONES CONTENIDOS EN EL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN DEL CUAL SE DERIVA DEL CONTRATO QUE SE IDENTIFICA EN EL PRESENTE, REALIZA EL ANÁLISIS DOCUMENTAL PRESENTADO POR EL PROVEEDOR, ENVIADOS A ESTA DIVISIÓN POR LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO, INDICADO EN EL RECUADRO PARA ACREDITAR EL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS, PARA TAL EFECTO EMITE EL SIGUIENTE:

RESULTADO TÉCNICO

CLAVE	MODIFICATORIO	DESCRIPCIÓN	INDICACIÓN	TÍTULO DEL OFICIO DE REGISTRO DEL PRODUCTO DE INGENIERÍA	FECHA DE EXPEDICIÓN	FECHA DE VENCIMIENTO	PRERROGATIVA DEL OFICIO DE REGISTRO DEL PRODUCTO DE INGENIERÍA	EVALUACIÓN
010.000.5624.00	CARPA 20AMG	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampolla con polvo liofilizado contenido: Ceftriaxón 50 mg Envase con frasco ampolla con polvo liofilizado.	Tratamiento de pacientes con infección multibacteriana en tracto y refractaria, y que hayan recibido cuando menos dos terapias previas, incluyendo benzatam y en agente intrínsecamente, Ceftriaxón en combinación con levofloxacilo más dicloxacilina para el tratamiento de pacientes con infección múltiple en paraceto a Refractario que han recibido de uno a tres líneas de terapia.	AMGEN INC.	13/12/2023	22/02/2024	NO REQUIERE	De acuerdo con la información proporcionada por la empresa, el Oficio de Registro de cliente de producto de Ingeniería No. 42328001.070018, se encuentra vigente y cumple con la descripción del Compendio Nacional de Insumos para la Salud.
010.000.6086.00	ROMP.OSTIM	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampolla con polvo contenido: Benipizol, 375 mg. Envase con un frasco ampolla con polvo (220 mg/0.5 mL, ampolla liofilizada).	Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con crisis de 6 años con paroxismo focal focal de epilepsia idiopática o bien refractaria a terapias de primera línea y en pacientes no epileptizantes que tengan un diagnóstico de epilepsia.	AMGEN INC.	16/01/2023	30/06/2023	NO REQUIERE	De acuerdo con la información proporcionada por la empresa, el Oficio de Registro de cliente de producto de Ingeniería No. 003305040420040, se encuentra vigente y cumple con la descripción del Compendio Nacional de Insumos para la Salud.

ATENTAMENTE

DR. CARLOS DÍAZ HUERTA
JEFE DE ÁREA

DR. MARCO ANTONIO SANMARTIN URIBE
TITULAR DE LA DIVISIÓN

2024
Folios 1 de 1
FOLIO 1 DE 1

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

RECEIVED
JAN 10 1964
FBI - NEW YORK

SIN TEXTO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN
DIVISIÓN DE PLANEACIÓN DE BIENES TERAPÉUTICOS
DICTAMEN DE NORMAS

RESULTADO TÉCNICO DE LA EVALUACIÓN DE INCLUSIÓN DE PAÍS DE PROCEDENCIA DEL OFICIO DE RECONOCIMIENTO DE PRODUCTO HUÉRFANO NÚMERO **1433000EL870048** Y **093300404C0040** PARA LAS CLAVES PRESENTADAS POR EL PROVEEDOR **AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.**

EN ATENCIÓN A LA SOLICITUD DEL PROVEEDOR PRESENTADA ANTE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO MEDIANTE ESCRITO, PARA LA INCLUSIÓN DE PAÍS DE PROCEDENCIA DEL OFICIO DE RECONOCIMIENTO DE PRODUCTO HUÉRFANO, PAÍS DE ORIGEN Y DENOMINACIÓN DISTINTIVA (MARCA) Y DENOMINACIÓN GENÉRICA A TRAVÉS DE CONVENIO MODIFICATORIO, PARA LAS CLAVES QUE AMPARAN EL CONTRATO NÚMERO **012000991T17623-002-00** Y REGISTRO EN SA: **U230490**, DETALLADO EN EL RECUADRO FINAL, EL CUAL DERIVÓ DEL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN **AA-12-512-012000991-T-176-2023**.

ESTA DIVISIÓN DE PLANEACIÓN DE BIENES TERAPÉUTICOS, EN SU CARÁCTER DE ÁREA TÉCNICA INSTITUCIONAL Y CONFORME A LOS NUMERALES 4.25 INCISO f), 4.39 Y 5.39 INCISO a) DE LAS POLÍTICAS, BASES Y LINEAMIENTOS EN MATERIA DE ADQUISICIONES, ARRENDAMIENTOS Y SERVICIOS DEL IMSS, EN APEGO AL APARTADO DE "NORMA O ESPECIFICACIÓN TÉCNICA QUE DEBEN CUMPLIR LOS BIENES" DEL ANEXO TÉRMINOS Y CONDICIONES CONTENIDO EN EL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN DEL CUAL SE DERIVAN LOS CONTRATOS QUE SE IDENTIFICA EN EL PRESENTE, REALIZA EL ANÁLISIS DOCUMENTAL PRESENTADO POR EL PROVEEDOR INDICADO EN EL RECUADRO PARA ACREDITAR EL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS TÉCNICOS DE "NORMA O ESPECIFICACIÓN TÉCNICA QUE DEBEN CUMPLIR LOS BIENES", EMITIENDO EL SIGUIENTE:

RESULTADO TÉCNICO

INFORMACIÓN A INCLUIR										
CLAVE				DESCRIPCIÓN	PRORROGA DEL OFICIO DE RECONOCIMIENTO DE PRODUCTO HUÉRFANO EMITIDO POR COFEPRIS, NÚMERO		MARCADO DENOMINACIÓN DISTINTIVA	DENOMINACIÓN GENÉRICA	PAÍS DE ORIGEN	CUMPLE
010	000	6086	00	00	CARFILZOMIB, SOLUCIÓN INYECTABLE, CADA FRASCO AMPULA CON POLVO LIOFILIZADO CONTIENE: CARFILZOMIB 60 MG ENVASE CON FRASCO AMPULA CON POLVO LIOFILIZADO	1433000EL870048	KYPROLIS	CARFILZOMIB	ESTADOS UNIDOS Y/O IRLANDA	SI
010	000	5624	00	00	ROMIPLOSTIM, SOLUCIÓN INYECTABLE CADA FRASCO AMPULA CON POLVO CONTIENE ROMIPLOSTIM 375 MICROGRAMOS, ENVASE CON UN FRASCO AMPULA CON POLVO (250 MG/0.5 ML RECONSTITUIDO)	093300404C0040	NPLATE	ROMIPLOSTIM	ITALIA Y/O IRLANDA	SI

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

ATENTAMENTE
LIC. ANA LAURA MONTES DE OCA CHOREÑO
TITULAR DE LA DIVISIÓN DE PLANEACIÓN DE BIENES TERAPÉUTICOS

SIN TEXTO

HACIENDA

2020

Oficialía Mayor

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/ADI/ 270 /2020

Ciudad de México, a 22 de mayo de 2020.

MTRO. JOSÉ ANTONIO OLIVAREZ GODÍNEZ

Director de Administración

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

Presente.

Me refiero al oficio No. 09 52 17 1000/0518 de fecha 15 de mayo de 2020, recibido el 21 del mismo mes y año, y registrado en el Sistema de Control de Gestión de la Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas (UNCP) con el folio T-0320-20, por el que en relación a los procedimientos de contratación consolidados y/o realizados a nivel institucional para cubrir necesidades del presente ejercicio fiscal en materia de medicamentos, vacunas y material de curación, señala que para ese Instituto se establece la obligación de proporcionar los servicios médicos, quirúrgicos, farmacéuticos y hospitalarios a sus pacientes, utilizando insumos de calidad contenidos en los cuadros básicos de insumos para la salud.

Por lo citado, consulta sobre la procedencia de suscribir convenios modificatorios, para la inclusión de marcas y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS, en caso de que los proveedores manifiesten causas que les impidan cumplir con los compromisos de entrega con los registros y/o marcas inicialmente adjudicadas, en las fechas pactadas, y en las que las especificaciones de los bienes no varían respecto de las contratadas.

Lo anterior, menciona sería en apego al artículo 52, cuarto párrafo de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público (LAASSP), interpretado a contrario sensu, ello tomando en consideración que, mediante escritos presentados por los proveedores adjudicados, se ha solicitado cubrir la demanda de ese Instituto, con bienes de las mismas especificaciones, pero con diferentes Titulares de registros sanitarios, a los adjudicados en los procedimientos de contratación consolidados.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/ 270 /2020

Ello considerando que no existiría variación en el precio o condiciones técnicas de contratación y, en virtud de la necesidad de garantizar el abastecimiento de bienes a la población derechohabiente de ese Instituto, dado el consumo de los bienes y su indicación terapéutica, y garantizar la suficiencia de inventarios para proporcionar atención.

A su vez, menciona que como parte del trámite de inclusión ese Instituto emitirá por parte de las áreas técnicas y/o requirentes un resultado de la evaluación a los requisitos técnicos del procedimiento de contratación que dio origen, y de haberse aplicado el margen de preferencia conforme a las "Reglas para la aplicación del margen de preferencia en el precio de los bienes de origen nacional, respecto de precio de los bienes de importación, en los procedimientos de contratación de carácter internacional abierto que realizan las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal" (REGLAS), se acotaría a que el registro a incluir cumpla con dicho margen conforme al formato para la manifestación que deberán presentar los licitantes que participen en los procedimientos de contratación internacional, para dar cumplimiento a lo dispuesto por las reglas 5.3 y 6.3 de las REGLAS; por lo que se garantizaría que no se otorgarían condiciones más favorables al proveedor adjudicado.

Sobre el particular, es de señalar que las facultades de la UNCP previstas en el Décimo transitorio del Reglamento Interior de la Secretaría de la Función Pública, publicado el 16 de abril de 2020 en el DOF, en relación con el artículo 51, fracción II del abrogado Reglamento Interior de la Secretaría de la Función Pública, publicado el 19 de julio de 2017 en el DOF, y en concordancia con los artículos 31, fracción XXV, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal (LOAPF), Primero, Sexto, Séptimo, Octavo y Décimo Tercero transitorios del DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la LOAPF, publicado el 30 de noviembre de 2018 en el DOF, así como el artículo 8, párrafo segundo del Reglamento de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público (RLAASSP) en relación con el artículo 7, párrafo primero de la LAASSP, están referidas a interpretar para efectos administrativos la LAASSP, así como las demás disposiciones jurídicas que regulan esa materia, asesorar, dar orientación y atender las consultas que al respecto se formulen, en tal virtud, le comunico la siguiente opinión:

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/

270 /2020

Cabe precisar que las partes se encuentran obligadas **en principio** a lo que hubieren estipulado en el contrato, atendiendo a los principios jurídicos "*pacta sunt servanda*" -los pactos deben cumplirse- y "*pacta, quantum auctor nuda, servanda sunt*" -aún nudos los pactos, hay que cumplirlos-, mismos que son reconocidos en lo dispuesto por el artículo 1796 del Código Civil Federal (CCF), supletorio de la LAASSP, conforme a su artículo 11, al establecer que, al perfeccionarse los contratos éstos obligan a los contratantes no sólo al cumplimiento de lo expresamente pactado, sino también a las consecuencias que, según su naturaleza, son conforme a la buena fe, al uso o a la ley, en ese sentido, atendiendo a lo dispuesto por el artículo 45, párrafo segundo de la LAASSP, la convocatoria a la licitación, el contrato y sus anexos son los instrumentos que vinculan a las partes en sus derechos y obligaciones, por lo que las estipulaciones que se establezcan en el contrato no deberán modificar las condiciones previstas en la convocatoria a la licitación y sus juntas de aclaraciones, y en caso de discrepancia, prevalecerá lo estipulado en éstas.

Atento a lo cual, es de precisar que como se hubiere establecido en la convocatoria a la licitación, en la invitación a cuando menos tres personas; o en la solicitud de cotización y, en los contratos las especificaciones de los bienes, y en su caso, sus respectivas marcas y/o registros sanitarios resultarían obligatorias a las partes contratantes.

Ahora bien, cabe resaltar que el artículo 52, párrafos primero y último de la LAASSP, establecerán:

"Artículo 52. Las dependencias y entidades podrán, dentro de su presupuesto aprobado y disponible, bajo su responsabilidad y por razones fundadas y explícitas, acordar el incremento del monto del contrato o de la cantidad de bienes, arrendamientos o servicios solicitados mediante modificaciones a sus contratos vigentes, siempre que las modificaciones no rebasen, en conjunto, el veinte por ciento del monto o cantidad de los conceptos o volúmenes establecidos originalmente en los mismos y el precio de los bienes, arrendamientos o servicios sea igual al pactado originalmente.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/ 279 /2020

Las dependencias y entidades se abstendrán de hacer modificaciones que se refieran a precios, anticipos, pagos progresivos, especificaciones y, en general, cualquier cambio que implique otorgar condiciones más ventajosas a un proveedor comparadas con las establecidas originalmente."

El precepto invocado, determina la regla general para la modificación de los contratos, con la limitante de no rebasar el veinte por ciento del monto o cantidad de los conceptos o volúmenes establecidos originalmente (objeto principal de la contratación).

Por lo citado, toda vez que menciona en su planteamiento que los proveedores manifestaron causas que les impiden cumplir con los compromisos de entrega con los registros y/o marcas inicialmente adjudicadas, sin que las especificaciones de los bienes varíen, se estima conveniente recomendar a ese Instituto que con el apoyo de su área jurídica analicen lo estipulado en el contrato de mérito, así como lo expresado en párrafos que anteceden y valoren el caso concreto, a efecto de que estén en posibilidad de determinar en primer lugar, si se establecieron en la convocatoria a la licitación, en la invitación a cuando menos tres personas, o en la solicitud de cotización, de manera enunciativa más no limitativa registros y/o marcas.

De igual manera, se estima necesario considerar el alcance de "la inclusión de marcas y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS", a efecto de que determine si con la entrega de otro tipo de registros y/o marcas aun y cuando las especificaciones de los bienes no varíen, no se estaría alterando el objeto principal de la contratación, al no haberse establecido en la convocatoria a la licitación, en la invitación a cuando menos tres personas, o en la solicitud de cotización, comparadas con aquellas con las cuales se convocó originalmente, e incluso revisar si se pudiera afectar al Estado en razón de que en el procedimiento de contratación que le dio origen al contrato, no fueron evaluadas.

En esa tesitura, es importante precisarle que los contratos celebrados al amparo de la LAASSP solamente podrán modificarse con sujeción a dicho ordenamiento, por lo que, es responsabilidad de cada dependencia o entidad formalizar sus convenios



Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/

270 /2020

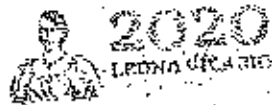
modificatorios, valorando la posibilidad de formalizarlos al amparo del último párrafo del artículo 52 de la LAASSP, el cual como se señaló, determina que "Las dependencias y entidades se abstendrán de hacer modificaciones que se refieran a precios, anticipos, pagos progresivos, especificaciones y, en general, cualquier cambio que implique otorgar condiciones más ventajosas a un proveedor comparadas con las establecidas originalmente." lo cual a contrario sensu, desprende la posibilidad de realizar modificaciones al contrato, cuando las mismas constituyan un beneficio para el interés común y a la vez, ello no otorgue ventaja alguna al proveedor con respecto a las obligaciones establecidas en el procedimiento de contratación. También estaría permitido cuando estas modificaciones representan una mejora del bien adquirido o cuando estas modificaciones representan una mejora del bien adquirido o cuando sea aceptado por la dependencia o entidad por representar un beneficio o redunde en algún aspecto positivo o de mejora, y no se favorezca al proveedor, lo cual deberá documentarse en el expediente respectivo.

Por lo anteriormente expuesto, es posible concluir que la inclusión de marcas y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS diversos a los adjudicados, sería de la **absoluta responsabilidad del ente público que las recibe**, reiterando que, en opinión de esta área normativa, **no existe impedimento normativo para que ese Instituto modifique los contratos vigentes celebrados**, si con ello obtiene mejores condiciones para el Estado, siempre que se acrediten en el expediente respectivo las razones que motivan la o las modificaciones, los beneficios que representan éstas para el ente público, y que con las mismas no se otorgan ventajas o condiciones más favorables al proveedor respecto de las que se establecieron originalmente en el procedimiento de contratación del cual derivó el contrato respectivo, conforme al último párrafo del artículo 52 de la LAASSP.

Finalmente, tomando en consideración que en el artículo 75, fracción XXI del Reglamento Interior del Instituto Mexicano del Seguro Social, se determina que corresponde a la Dirección Jurídica de esa entidad la atribución de "Fungir como ventanilla única de las consultas que las diferentes unidades administrativas del Instituto, pretendan formular a la Secretaría de la Función Pública o al Órgano Interno de Control", se solicita que sus posteriores consultas y solicitudes se gestionen a través de ésta.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS



Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/ 270 /2020

No omito mencionar, que la opinión emitida por esta Unidad a través del presente, tiene por objeto brindar únicamente una asesoría y orientación general, con base en los antecedentes proporcionados, por lo que la misma no constituye una instrucción, decisión o resolución respecto del asunto planteado.

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta y distinguida consideración.

LA TITULAR DE LA UNIDAD

MARÍA GUADALUPE ARCINIEGA GARCÍA

C.c.p. Lic. Gisela del C. Anzaldo Montalvo- Directora General de la Oficialía Mayor.- SHCP.- Presente.

CCAM/EGG/MMP

Turno: T-320-20

ASUNTO: Consulta sobre la procedencia de suscribir convenios modificatorios, para la inclusión de marcas y/o registros sanitarios.